Nicht f. d. Austausch

AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT BERLIN
(DIREKTOR: PROF. DR. R. RÖSSLE)

DIE LEUKÄMIEN ALS NEUBILDUNGEN

EINGEREICHT
ZUR ERLANGUNG DER WÜRDE EINES DR. MED. HABIL.
IN DER
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN
VON

DR. KURT APITZ
AUS AACHEN

(2. 2. 1937)

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER, BERLIN

M 28

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. *Siebeck.*
Referent: Prof. Dr. *Rössle.*
Korreferent: Prof. Dr. *Schürmann.*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderdruck aus
Virchows Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie.
Bd. 299, H. 1/2.

Einführung.

Die gegenwärtig fast allgemein gebilligte Auffassung der Leukämie trennt diese Blutkrankheit von den echten Neubildungen ab und läßt sich etwa mit den Sätzen *Kaufmanns* wiedergeben: „Die leukämische Blutbeschaffenheit ist nicht das wesentliche an der Krankheit, sondern nur ein Symptom einer von vornherein generalisierten, im gesamten lymphatisch-hämopoetischen Gewebe auftretenden (nicht mit einem Primärherd beginnenden) Systemerkrankung, die durch eine unbekannte Noxe bedingt wird. Jenes Gewebe reagiert auf diese Noxe in verschiedener Weise mit unbeschränkt hyperplastischer Wucherung, bald lymphadenoiden .., bald myeloiden Charakters." Demgegenüber hat es immer wieder Stimmen gegeben, welche auf die engen Beziehungen der Leukämie zu Tumoren hinwiesen (*Bard, Banti, Ribbert, Lenaz, Piney* 1925, *v. Müller, Fischer-Wasels* 1932, *Lignac* [1]). Während aber *Naegeli* in vielseitiger Weise unter Berücksichtigung klinischer, hämatologischer, vergleichend morphologischer und anatomischer Gesichtspunkte die hyperplastische Natur des Prozesses vertrat, haben die Vertreter der gegenteiligen Auffassung weniger erschöpfend und daher oft weniger überzeugend argumentiert. Die von ihnen vorgebrachten Einwände betrafen schließlich nur einzelne, für sich allein kaum beweisende Symptome, wie z. B. das Vorkommen infiltrierenden Wachstums oder den immer tödlichen Ausgang der Krankheit, ohne jedoch zu einer in jeder Hinsicht vollständigen Fundamentierung der Tumortheorie zu genügen.

Es wird neuer Forschungsergebnisse und weiter ausholender morphologischer Studien bedürfen, um die Tumorauffassung gegenüber ernsthafter Kritik stützen zu können. Zwar ist die Literatur voll von interessanten Einzelbeobachtungen, welche auf Beziehungen der Leukämie zu Geschwulstbildungen des hämopoetischen Apparates weisen, deren Verwertung aber darunter leiden muß, daß sie weder unter einheitlichen

[1] *Benda* und *Babes* werden häufig in diesem Zusammenhang zitiert, aber zu Unrecht.

Gesichtspunkten untersucht sind, noch irgendwelche Rückschlüsse auf die prozentuale Häufigkeit derartiger Fälle unter den Leukämien gestatten.

Ferner hat man auf dem Gebiete der experimentellen Leukämien in den letzten Jahren Ergebnisse erzielt, die mit der oben wiedergegebenen herrschenden Auffassung der menschlichen Leukämie als einfache Hyperplasie in unversöhnlichem Widerspruch stehen. Das experimentell gewonnene Tatsachenmaterial hat fast allen damit beschäftigten Forschern ausreichend erschienen, um für die Tumorauffassung auch der menschlichen Erkrankung einzutreten. Diese neuen Forschungsergebnisse sowohl wie die Erörterung der Identität menschlicher und tierischer Leukämien bilden, zusammen mit der Anwendung der üblichen Kriterien neoplastischen Wachstums auf die menschliche Erkrankung, den Ausgangspunkt für die vorliegende Untersuchung. Darauf aufbauend wird in folgendem über eine Reihe von Beobachtungen berichtet, die weniger als interessante Einzelfälle gewertet sein wollen, sondern das erforderliche Material darstellen, an Hand dessen auf einige für das Problem der Tumornatur entscheidend wichtige Fragen Antwort gegeben werden soll.

Begriffsbestimmungen.

Den bisherigen Erörterungen wurde gewöhnlich die Frage zugrunde gelegt, ob die Leukämie als hyperplastische Systemerkrankung oder als maligner metastasierender Prozeß anzusehen sei. *F. v. Müller* hat schon darauf hingewiesen, daß auch neoplastische Prozesse multizentrisch oder systemartig beginnen können. Der Nachweis, daß die leukämischen Wucherungen in allen befallenen Organen autochthon entstehen, würde also über ihren neoplastischen Charakter nichts Eindeutiges aussagen, statt dessen müssen Kriterien angewandt werden, welche möglichst alle bekannten Äußerungsformen neoplastischen Wachstums umschließen.

Das wesentlichste Kennzeichen des Tumors ist die Autonomie des Wachstums (*Fischer-Wasels* 1927, *Borst, Masson)*; man versteht darunter die Unabhängigkeit der Zellvermehrung von nachweisbaren extracellulären Reizen, ihre mangelnde Einfügung in den Gesamtplan des Organismus und die Irreversibilität dieser Umstellung. Man erkennt die Eigengesetzlichkeit der Geschwulstzelle auf verschiedene Weise: im mikroskopischen Bau, im Stoffwechsel, in der Funktion, in der Struktur- oder Gestaltänderung des befallenen Organs und in der Irreversibilität des Wucherungsprozesses. Alle diese Äußerungsformen hat man zu berücksichtigen, wenn die neoplastische Natur eines Prozesses nachgewiesen werden soll.

Die Hyperplasie dagegen entsteht unter dem Einfluß äußerer Reize und bildet sich nach ihrem Wegfall wieder zurück. Sie geht mit beschleunigter Zellvermehrung einher, und gewisse Zeichen der Unreife können dadurch bedingt sein. Sieht man davon ab, so bedeutet die Hyperplasie

nur ein quantitatives Plus gegenüber dem Mutterboden, und charakteristische Abweichungen in Struktur, Stoffwechsel, Funktion und organischem Aufbau werden vermißt.

Die Malignität als höherer Grad der Autonomie kann sich auf verschiedene Weise äußern: in gewebszerstörendem Wachstum, in Metastasenbildung und in der Fähigkeit zu individualfremdem Wachstum, d. h. Transplantierbarkeit. Bei hyperplastischen Prozessen werden diese Zeichen des malignen Wachstums niemals angetroffen.

Der Nachweis makroskopisch erkennbarer Knotenbildung, also eines ausgedehnten geweblichen Zusammenhanges der wuchernden Zellen, ist für die Annahme neoplastischen Wachstums nicht erforderlich. Denn die eben gegebene Definition der Neubildung stützt sich nicht auf Eigenschaften neugebildeter *Gewebe*, sondern auf solche der Geschwulst*zellen*. Diese Verhältnisse lassen sich in der Namengebung ausdrücken; während unter Tumor, Carcinom, Sarkom knotige Bildungen mit geweblichem Zusammenhang verstanden werden, bezeichnet man mit Carcinose und diffuser Sarkomatose ein infiltrierendes Wachstum ohne Knotenbildung. Beide Wachstumsformen können mit dem allgemeinen Ausdruck Neoplasie zusammengefaßt werden. Es ist demnach unangebracht, die Leukämie als Tumor oder als Sarkom bezeichnen zu wollen, wie das mehrfach geschehen ist. Nur seine neoplastische Natur kann ernsthaft zur Diskussion gestellt werden.

Einiges über die Sektions- und Blutbefunde bei der übertragbaren Säugerleukämie.

Das Vorkommen spontaner Leukämie ist fast bei allen Haus- und bei vielen Menagerietieren beobachtet worden *(Jarmai, Opie)*, jedoch gelang es erst in den letzten vergangenen Jahren, die Krankheit mit Geweben der befallenen Tiere zu übertragen. Dies glückte als Erstem *Snijders* bei Meerschweinchen, dann *Richter* und *MacDowell* (1929), sowie *Korteweg* bei der Maus; *Fraser* hat eine leukämieähnliche Erkrankung des südamerikanischen Eichhörnchens überimpfen können.

In der folgenden Besprechung wird fast ausschließlich auf die transplantierbare Leukämie der Mäuse und Meerschweinchen Bezug genommen. Bei Mäusen wurden sowohl lymphatische wie myeloische Formen beobachtet und übertragen (Literatur bei *Kaalund-Jörgensen* 1936); vom Meerschweinchen ist nur die lymphatische Form beschrieben und transplantiert worden *(Snijders, Gie)*. Die Invasion des Blutes tritt ganz in der gleichen Art wie beim Menschen ein, auch aleukämische Formen sowie Kombinationen mit tumorförmigem Wachstum sind häufig. Die Beschreibungen der Organveränderungen stimmen weitgehend mit den Befunden beim Menschen überein. So ist z. B. die intracapilläre Anordnung der myeloischen und die periportale der lymphatischen Infiltrate

in der Leber in ganz der gleichen Weise bei den geimpften Mäusen gefunden worden (*Furth, Ferris* und *Reznikoff*). Naturgemäß sind Fälle von solch langer Dauer wie beim Menschen nicht beschrieben; vielmehr scheinen die überimpfbaren Formen im allgemeinen akuten bis subakuten Verlauf zu haben.

Aus den erwähnten Eigenschaften läßt sich schon ersehen, daß die übertragbaren Mäuse- und Meerschweinchenleukämien wohl mit Recht als die experimentelle „Modellkrankheit" der menschlichen Form angesehen werden können.

Im Gegensatz dazu ist die durch Virus bedingte und übertragbare Leukämie der Hühner nur mit größter Zurückhaltung zum Vergleich heranzuziehen. Das Vorkommen von Erythroblastosen, Endotheliosen, mesenchymalen Tumoren und Mischformen unter der Einwirkung des Virus führt zu Bildern, für welche in der menschlichen Pathologie kein Analogon besteht. Auch läßt sich bei Hühnerleukosen die Frage äußerst schwierig klären, ob die Wucherungen sich metastatisch ausgebreitet haben und echt transplantierbar sind; denn stets müßte erst ausgeschlossen werden, daß Übertragung wie Ausbreitung durch die Wirkung des Virus zustande kamen.

Die Kriterien der Tumornatur bei menschlichen und übertragbaren Säugerleukämien.

An Hand der eingangs gegebenen Begriffsbestimmung neoplastischen Wachstums soll im folgenden erörtert werden, ob tierische wie menschliche Leukämien als Neoplasmen anzusehen sind. Diese Erörterung gibt zugleich eine Gelegenheit den Vergleich zwischen beiden in gründlichster Weise durchzuführen, indem die Erfahrungen hinsichtlich Cytologie, Stoffwechsel, Funktion, Strukturänderungen der befallenen Organe und Unaufhörlichkeit der Wucherung jeweils einander gegenüber gestellt werden. Daß man heute bereits in der Lage ist, eine so eingehende Charakterisierung der Säugerleukämien zu geben, ist in erster Linie den gründlichen Untersuchungen der amerikanischen Forscher *Furth* und Mitarbeiter sowie *Richter* und *Mac Dowell* und Mitarbeiter zu verdanken.

1. Cytologie. Die Geschwulstzelle wird morphologisch durch Atypien des Baues und Anomalien der Mitose gekennzeichnet. Was die leukämischen Zellen bei Versuchstieren anbelangt, so wird übereinstimmend angegeben, daß sie pathologische Zelltypen darstellen und in gleicher Form im normalen Blut nicht gefunden werden (*Furth, Seibold* und *Rathbone, Snijders, Korteweg*). Die pathologischen vermehrten Elemente unterscheiden sich bei Lymphadenose von den normalen durch den größeren Zelleib, die stärkere Basophilie des Plasmas, Fehlen der Azurgranula und Auftreten von Vakuolen. Nur *Potter* und *Richter* (1932) nehmen eine morphologische Beziehung der leukämischen Lymphocyten zu unreifen mesenchymalen Elementen der Keimzentren an. Die übrigen aber lehnen

die Deutung der Zellen als Lymphoblasten ab und sprechen geradezu von pathologischen, der Reifung nicht fähigen Zelltypen. Die eben genannten Autoren haben (1933) die Konstanz bestimmter Zelltypen bei verschiedenen Leukämiestämmen nachgewiesen. Die Zellen behielten durch viele Übertragungen hindurch die ihnen eigentümliche Gestalt, Größe, Mitosenhäufigkeit, Kern-Plasmarelation und Mitochondrienzahl mit großer Beharrlichkeit bei. Es trat keine Reifung dieser pathologischen Formen auf, ein Umstand, den auch *Furth* (1934) und *Barnes* und *Furth* bei der myeloischen Leukämie der Maus hervorheben.

Als einzige Anomalie der Mitose bei der von ihnen studierten Lymphadenose haben *Potter* und *Richter* (1933) vorzeitige Chromosomenspaltung nachgewiesen. Der gleiche Befund wurde von *Lewis* als regelmäßig auftretende Abweichung bei den verschiedensten malignen Tumoren festgestellt.

Den eben aufgezählten Atypien entsprechen verwandte Veränderungen der menschlichen leukämischen Zellen. Von *Nägeli* werden folgende cytologische Besonderheiten bei Lymphadenose erwähnt: Fehlen der Azurgranula, Größenschwankungen, Polymorphie der Kerne, Annäherung an den Lymphoblastentyp, Auftreten oder Andeutung von Radkernen, Nacktkernigkeit. Die lymphatisch-leukämischen Zellen sind abnorm hinfällig, was zum Auftreten der bekannten *Gumprecht*schen Kernschatten führt, bei der Lymphadenose der Maus wurde von *Furth, Seibold* und *Rathbone* die gleiche Erscheinung festgestellt.

Auch die Blutzellen bei Myelose, besonders bei Myeloblastenleukämie zeigen neben verschiedenen Reifungsstörungen Atypien, die so schwer werden können, daß sie die Erkennung der myeloischen Natur der Zellen fast unmöglich machen.

Bei der mitotischen Teilung menschlich-leukämischer Zellen kommt es zu polyploiden Teilungen und zu weiteren Anomalien, welche *Andres* und *Shiwago* (dort auch die ältere Literatur) genauer beschrieben haben, und die von den gleichen Untersuchern auch bei menschlichen Carcinomzellen gefunden wurden.

Man darf aus dem Gesagten folgern, daß die leukämischen Zellen des Menschen ebenso wie diejenigen der Versuchstiere die Kriterien der Tumornatur in cytologischer Hinsicht erfüllen: Sie zeigen sowohl weitgehende Atypien des Baues wie gewisse Anomalien der Mitose, welche in gleicher Form bei malignen Geschwulstzellen gefunden werden.

2. Stoffwechsel. Die Gesetzmäßigkeiten im Stoffwechsel epithelialer Tumoren, welche von *Warburg* entdeckt und von vielen Untersuchern bestätigt wurden, können nicht ohne weiteres auf mesenchymale Wucherungen als entscheidendes Kriterium ihrer Tumornatur übertragen werden. *Jackson, Parker* und *Glover* haben den Stoffwechsel überlebender Gewebsstückchen aus Lymphdrüsen mit pathologischen Veränderungen bestimmt. Sie fanden zwar die von *Warburg* angegebenen Stoffwechselverhältnisse

bei Carcinommetastasen, aber bei allen übrigen Krankheiten, welche untersucht wurden (Leukämie, Lymphosarkom, Lymphogranulom, Tuberkulose) erhielten sie derartig regellose Ergebnisse, daß sich keinerlei charakteristische Unterschiede zwischen diesen Gewebswucherungen feststellen ließen. Wird hierdurch der Wert von Stoffwechseluntersuchungen für das Problem der Tumornatur der Leukämien schon in Frage gestellt, so gilt das ebenso sehr von Ergebnissen *Crabtrees*, welcher zeigen konnte, daß auch verschiedenartiges, durch Virus bedingtes hyperplastisches Wachstum ähnliche Stoffwechselveränderungen wie das carcinomatöse Gewebe zeigen kann. Man hat ferner Versuche angestellt, an leukämischen Blutzellen durch Stoffwechseluntersuchung Aufschlüsse zu erhalten (z. B. *Daland* und *Isaacs*, *Barron* und *Harrop*, *Glover*, *Daland* und *Schmitz*, *Peschel*, *Schloßmann*). Man erhielt widersprechende Ergebnisse, auf die im einzelnen einzugehen sich hier erübrigt, da schon die normalen Leukocyten des Blutes ein ähnliches glykolytisches Vermögen wie maligne Zellen haben (*Soffer* und *Wintrobe*).

Die bisherigen Stoffwechselstudien an menschlich-leukämischen Zellen geben also keine Hilfsmittel an die Hand, um zur Frage ihrer Tumornatur Stellung nehmen zu können. Die Verhältnisse bei der Mäuseleukämie sind besser bekannt. Hier findet man erhöhte anaerobe Glykolyse und gewöhnlich auch vermehrten O_2-Verbrauch bei spontaner (*Viktor* und *Potter* 1935), bei durch Benzol erzeugter (*Büngeler* 1933) und bei überimpfter (*Viktor* und *Potter* 1933, *Viktor* und *Wintersteiner*) Lymphadenose. Es ist gezeigt worden, daß die Stoffwechselverhältnisse für den jeweiligen Impfstamm konstant und charakteristisch sind, aber auch von den genetischen Besonderheiten des Wirtstieres beeinflußt werden (*Viktor* und *Potter* 1934). Auf jeden Fall kann es als gesichert gelten, daß bei den Mäuseleukämien eine Verschiebung des Stoffwechsels im Sinne der *Warburg*schen Malignitätskriterien vorliegt. Für die Frage der Tumornatur des Prozesses ist dieser Befund jedoch von zweifelhaftem Wert. Nach *Druckrey* ist die vermehrte anaerobe Glykolyse weniger als Zeichen geschwulstartigen Wachstums denn als Ausdruck von Gewebsschädigungen aufzufassen. Man muß hoffen, daß bei Anwendung anderer Untersuchungsverfahren ein besserer Einblick in die Stoffwechselverhältnisse leukämischer Gewebe möglich sein wird, um den Vergleich mit malignen Tumoren durchführen zu können.

Das Studium des Stoffwechsels leukämischer Gewebe hat sich also bis jetzt ungeeignet erwiesen, eindeutige Aufschlüsse über die Tumornatur leukämischer Wucherungen zu geben.

3. Funktion. Die Funktion der blutbildenden Gewebe besteht in der ständigen Erneuerung eines adäquaten Bestandes vollwertiger Blutzellen. Bei neoplastischen Prozessen würden also Störungen dieser fortgesetzten physiologischen Regeneration zu erwarten sein, welche dann die Reifung oder die Ausschwemmung der Zellen betreffen könnten.

Die fehlende Reifung der ins Blut gelangten Zellen bei Mäuseleukämie wurde bereits bei der Besprechung ihrer Cytologie erwähnt. Sie geht aus der Konstanz und Uniformität des pathologischen Zelltyps hervor; auch die bei vielen Stämmen beobachtete Weiterteilung der Zellen im Blutstrom läßt sich im selben Sinne deuten. Wie die Möglichkeit der Leukämieübertragung mit leukämischem Blut beweist, kreisen darin unreife Elemente, welche die Eigenschaften der auch im Gewebe wuchernden Zellen haben. Während normale myeloische Zellen im Explantat reife Formen bilden, sind die Leukämiezellen in vitro zur Reifung nicht befähigt (*Barnes* und *Furth*).

Grundsätzlich die gleichen Verhältnisse werden nun bei menschlicher Leukämie angetroffen, besonders soweit akute und subakute Verlaufsformen in Betracht kommen. Der unreife Zellcharakter vieler Lymphadenosen ist bekannt; bei Myelosen führt gerade die mangelnde Reifung der pathologischen Zellen zu einem charakteristischen Differentialblutbild, das von *Nägeli* als Hiatus leucämicus bezeichnet wird. Darunter versteht man die klaffende Lücke zwischen den pathognomonischen unreifen und den physiologischen reifen Formen; sie kommt dadurch zustande, daß Myeloblasten und Myelocyten sich zwar unbegrenzt, auch mit Mitosen im Blutstrom, vermehren, aber nicht entfernt entsprechend reifen. *Kreß* hat gezeigt, daß die unreifen myeloischen Zellformen funktionell untauglich sind, indem ihnen die Fähigkeit zur Phagocytose abgeht.

Es bedarf nicht vieler Worte, um die Störungen der Ausschwemmung bei menschlichen und übertragbaren Leukämien darzutun. Bei Beiden kommt in den aleukämischen Formen ein großes Mißverhältnis zwischen Produktion und Übertritt ins Blut zum Ausdruck. Ebenso ist aber auch das massenhafte Übertreten unreifer Zellen bei leukämischen Formen als funktionelle Störung aufzufassen; denn es liegt ihr kein nachweisbarer physiologischer Reiz, wie etwa bei septischen Prozessen, zugrunde.

Man findet also schwerwiegende und in den wesentlichen Zügen gleichartige Funktionsstörungen der Hämopoese bei menschlicher und übertragbarer Säugerleukämie. Sie betreffen sowohl die Reifung der Blutzellen wie ihre Ausschwemmung.

4. Strukturänderung der befallenen Organe. Durch hyperplastische Prozesse wird die Struktur des befallenen Gewebes nicht unkenntlich; denn sie bestehen in der harmonischen Wucherung des Muttergewebes oder einer seiner Komponenten. Dagegen wird durch die Neoplasie kaum jemals eine rein quantitative Vermehrung des schon Vorhandenen verursacht.

Von jeher wurde bei der Beschreibung menschlicher Leukämien betont, daß sie die Struktur der befallenen lymphatischen Organe vollständig verwischen, der gleiche Befund hat sich inzwischen bei den übertragbaren Leukämien der Tiere erheben lassen. Die gewucherten lympho-

cytären Elemente verdrängen sowohl Sinus wie Follikel und Markstränge bzw. die Strukturen der Pulpa. An Stelle eines differenzierten Organs bildet sich eine äußerst gleichförmige Zellanhäufung, welche nur durch die Entwicklung von Reticulum an den Mutterboden gemahnt. So entsteht bei der Lymphadenose in den Lymphdrüsen das gleiche Bild wie bei Lymphosarkom, was bekanntlich häufig zu großen diagnostischen Schwierigkeiten führt. Gewöhnlich läßt sich die Differentialdiagnose zwischen örtlicher Tumorbildung und Systemerkrankung dann nur unter Zu-Hilfenahme der klinischen Befunde stellen.

Auch das Knochenmark wird durch die leukämischen Wucherungen in seinem Bau schwer verändert. Das erythropoetische Gewebe wird stark zurückgedrängt, so daß schwerste Anämien auftreten. Die Megacaryocyten beteiligen sich nur ausnahmsweise an der Wucherung, in der Regel werden sie beeinträchtigt, und es kommt zum Auftreten von Blutungsneigung durch Plättchenmangel (*M. B. Schmidt* 1927, *Piney* 1927).

Sowohl bei menschlicher wie bei übertragbarer Tierleukämie sind also die Strukturänderungen der befallenen Organe als offenbar schwer zu bezeichnen. Sie dürften in vielen Fällen kaum geringer sein als die Folgen bösartigen Wachstums in den gleichen Organen.

5. Irreversibilität der Wucherung. Die Unaufhörlichkeit einer Wucherung kann nur dann als Zeichen der Neoplasie gelten, wenn sie nicht durch die fortdauernde Wirkung eines infektiösen oder chemischen Agens verursacht wird. In Fällen, wo derartige Wachstumsreize bekannt sind, wie z. B. bei Hühnerleukosen, ist es kaum möglich, eine Grenze zwischen reaktiv-hyperplastischer Wucherung und echter autonomer Geschwulstbildung zu ziehen. Das wäre erst dann möglich, wenn man die Viruswirkung zum Fortfall bringen könnte und dann sehen, ob im gleichen Augenblick die Zellvermehrung aufhören würde. Wäre das der Fall, so hätte man es mit einem hyperplastischen Wachstum zu tun gehabt, das nur deswegen irreversibel verlief, weil der Organismus des Huhns gegen das betreffende Virus machtlos war. Aus solchen Überlegungen ergibt sich die unerläßliche Notwendigkeit, die Unaufhörlichkeit der leukämischen Wucherung im Zusammenhang mit seiner Ätiologie zu betrachten.

Aus dem Schrifttum geht hervor, daß spontane Mäuse- oder Meerschweinchenleukämien stets zum Tod der erkrankten Tiere führen. Dagegen können transplantierte Leukosen nach anfänglichem Wachstum scheinbar wieder zurückgebildet werden (*Richter* und *Mac Dowell* 1930, *Korteweg, Furth, Seibold* und *Rathbone*). Dieselben Erfahrungen hat man beim Mäusecarcinom gemacht und darf daraus schließen, daß die Regel der Irreversibilität bösartigen Wachstums unter den unnatürlichen Bedingungen der Transplantation Durchbrechungen erleiden kann.

Beim Menschen sind echte Heilungen von Leukämien nicht bekannt geworden, obwohl langdauernde Remissionen vorkommen können.

Es fragt sich nun, ob die kausale Bedeutung fortdauernder chemischer oder infektiöser Reize bei den betrachteten Leukämieformen ganz auszuschließen ist. Denn nur dann kann die zweifellose Unaufhörlichkeit der Wucherung im Sinne ihres neoplastischen Charakters verwertet werden.

Es liegen sorgfältige Filtrationsversuche vor sowie Verimpfungen von Leukämiematerial, das zellschädigenden Einflüssen ausgesetzt war (*Richter* und *MacDowell* 1933, *Furth*, *Seibold* und *Rathbone*, *Krebs*, *Rask-Nielsen* und *Wagner*, *Snijders*, *Gie*, *Kaalund-Jörgensen* 1936, *Barnes* und *Furth*). Es wurde das übereinstimmende[1] Ergebnis erzielt, daß zur Transplantation nicht ein zellfreies Agens, sondern die lebende leukämische Zelle selbst erforderlich ist.

Andererseits liegen reichlich Beweise dafür vor, daß endogene Momente in der Ätiologie leukämischer Tiererkrankungen den Ausschlag geben. Die erblich bedingte Entstehung spontaner Mäuseleukose geht aus den Untersuchungen von *Slye* und vor allem von *Richter* und *MacDowell* (1930, 1935) bzw. *MacDowell* und *Richter* (1932, 1935) hervor. Auch die genetische Bedingtheit der Empfänglichkeit für Impfleukämie kann auf Grund dieser Arbeiten als sichergestellt angesehen werden.

Die erbbiologischen Erfahrungen beim Menschen reichen noch nicht aus, um bereits Schlüsse in der einen oder anderen Richtung zuzulassen (*Petri* 1931, 1933). Immerhin ist unter den schon gesammelten Fällen familiärer Leukämie eine Beobachtung von konkordanten eineiigen Zwillingen enthalten (*Dameshek*, *Savitz* und *Arbor*).

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, daß exogene Einflüsse für die Entstehung der menschlichen Leukämie von Bedeutung sind. Beim Versuchstier ist sogar die endogene Entstehung erwiesen. Unter diesen Umständen kommt der nachgewiesenen Irreversibilität der leukämischen Wucherung wirklich die Bedeutung eines Zeichens echten neoplastischen Wachstums zu. —

Die vorstehende Übersicht ergibt, daß ein genügendes Tatsachenmaterial vorliegt, um die Leukämien anhand der wichtigsten Merkmale neoplastischer Prozesse zu beurteilen. Außer den Ergebnissen über den Stoffwechsel leukämischer Zellen, welche für die vorliegende Fragestellung wertlos sind, sprechen alle Befunde eindeutig im Sinne der neoplastischen Natur der Leukämien und sind nicht vereinbar mit der Annahme einfachen hyperplastischen Wachstums. Als zweites wichtigstes Ergebnis der bisherigen Betrachtung ist die anscheinend völlige Übereinstimmung der menschlichen und der übertragbaren Säugerleukämien

[1] *Meyer* hat ein Lymphosarkom der Mäuse durch Zellsuspensionen übertragen, welche durch Papier filtriert waren. Er folgert daraus auf die Mitwirkungen eines filtrierbaren Virus, doch dürften seine Versuche dafür kaum beweiskräftig sein; *Dobberstein* und *Piening* erzeugten durch Überimpfung zellfreien Materials von leukosekranken Rindern Anämien, welche sie als Vorstadien der Leukose ansehen. Es ist in ihren Versuchen niemals zur Entwicklung leukämischer Organ- oder Blutveränderungen gekommen.

hervorzuheben. Sie berechtigt dazu, die experimentelle Erkrankung als identisch mit der menschlichen anzusehen und verleiht demnach den experimentellen Befunden große Bedeutung, auch für die Humanpathologie.

Damit ist die Möglichkeit gegeben, gewissermaßen zum zweiten Teil der Erörterungen überzugehen und sich mit jenen Kriterien zu befassen, welche zwar nicht bei allen Neubildungen erfüllt sind, die aber, *wenn* nachweisbar, als eindeutige und ganz unwiderlegliche Beweise echter Tumornatur gelten dürfen, nämlich mit den Kriterien des malignen Wachstums. Ohne ihre Anwendung würde die Diskussion nicht nur auf entscheidende Beweismittel verzichten, sondern auch unvollständig sein. Verlauf und Wesen der Leukämien zu verstehen setzt voraus, daß über die Art und Ausbreitung ihrer Zellwucherungen Genaues ausgesagt werden kann. Dazu genügt die ganz allgemeine Charakterisierung als Neoplasie noch nicht, vielmehr erhebt sich die Frage nach der metastatischen oder autochthonen Entstehung der Wucherungen und nach der Fähigkeit der Leukämiezellen zu aggressivem und geschwulstbildendem Wachstum.

Die Frage der Malignität des leukämischen Wucherungsprozesses bei Versuchstieren.

An Hand der bisher besprochenen Eigenschaften leukämischen Wachstums kann die Frage der Malignität noch nicht entschieden werden. Zwar ist die Malignität nichts weiter als ein besonders hoher Grad der Autonomie. Findet man deren Merkmale besonders stark ausgeprägt, z. B. hochgradige Entdifferenzierungen, Funktionsstörungen usw., so deutet das auf Bösartigkeit des Prozesses. Doch kann eine solche, mehr oder weniger quantitative Betrachtungsweise der Beurteilung der Leukämien nicht gerecht werden, denn bei dieser Krankheit sind die Merkmale der Autonomie je nach den Verlaufsformen sehr verschieden stark ausgeprägt. Man würde also zu verschiedenen Auffassungen gelangen, je nachdem die chronischen Formen mit wenig ausgeprägten Zeichen der Autonomie oder aber die akuten betrachtet werden. Die Frage der Bösartigkeit läßt sich bei solcher Sachlage also nur entscheiden, wenn qualitative Merkmale herangezogen werden, d. h. solche, welche ausschließlich der malignen Wachstumsart zukommen. Solche Merkmale sind die Fähigkeit zu aggressivem und zu metastasierendem Wachstum und die Transplantierbarkeit. Aus verschiedenen Gründen kann die Erörterung jetzt nicht mehr in Form eines Vergleichs menschlicher und tierischer Leukämien durchgeführt werden; die methodischen Forschungsmöglichkeiten sind gänzlich verschieden, die Kenntnis der Ausbreitungsweise der menschlich-leukämischen Wucherung noch viel zu lückenhaft. Darum wird im folgenden zunächst die übertragbare

Säugerleukämie besprochen und erörtert, inwieweit sie die Kriterien malignen Wachstums erfüllt.

1. Transplantierbarkeit. Der stärkste Ausdruck der Autonomie ist die Fähigkeit der Geschwulstzelle zu individualfremdem Wachstum Die Transplantation der Leukämie ist bei Mäusen und Meerschweinchen vielfach gelungen. Es ist auch hier wieder wichtig zu beweisen, daß wirklich die übertragenen Zellen im Empfänger weiter wuchern und daß nicht etwa ein gleichzeitig übertragenes zellfreies Agens auf die Wirtszellen einwirkt wie das etwa beim *Rous*-Sarkom des Huhnes und bei *Shope's* Papillom der Kaninchenhaut der Fall sein kann. Darum hat für die meisten Autoren, denen die Übertragung der Leukämie glückte, die Frage im Vordergrund des Interesses gestanden, ob die Übertragung an die Wirkung lebender Zellen gebunden war. *Krebs* und Mitarbeiter haben, ohne direkte Beweise zu liefern, angenommen, daß das überpflanzte Gewebe im Wirtsorganismus Lymphadenose mit Hilfe chemischer Reizstoffe hervorruft. Dagegen lassen sich folgende Einwände erheben:

a) Transplantierbares Material hat nach der Filtration stets seine Wirksamkeit verloren (s. S. 9).

b) Es wurde nach verschiedenen zellschädigenden Eingriffen die Zahl der überlebenden Zellen bestimmt, welche zur Überimpfung benutzt wurden. Dieser Wert geht dem Prozentsatz positiver Angänge parallel und ist andererseits der Lebensdauer der geimpften Tiere annähernd umgekehrt proportional *(Richter* und *MacDowell* 1933, *Furth, Seibold* und *Rathbone, MacDowell, Taylor* und *Potter)*. Daraus ergibt sich die maßgebende Rolle der lebenden Zellen für Angehen und Schwere der Erkrankung.

c) Die meisten übertragbaren Leukämiestämme behalten mit großer Konstanz charakteristische Eigenschaften durch viele Generationen hindurch bei, z. B. den morphologischen Zelltyp, die bevorzugte Lokalisation in bestimmten Organen, die Invasion des Blutes, die Übertragbarkeit auf bestimmte reine Mäuserassen. Auch die Krankheitsdauer erreicht nach anfänglicher Abnahme später recht große Konstanz bei einem Teil der Stämme *(Richter* und *MacDowell* 1930b, *Potter* und *Richter* 1933, *Furth, Seibold* und *Rathbone)*. Dieses Verhalten läßt sich wohl nur durch direkte Abstammung der Leukämiezellen von den überimpften Zellen erklären und nicht verstehen, wenn man die Wucherung wirtseigener Zellen annimmt.

d) Nach schwerer Schädigung der blutbildenden Gewebe des Empfängertieres durch Röntgenstrahlen ist der Verlauf der Impfleukämie derselbe wie bei unbestrahlten Tieren. Der Tod der geimpften Tiere kann erfolgen, noch bevor die Regeneration der Blutbildungszellen eingesetzt hat *(Furth, Seibold* und *Rathbone)*. Um die leukämischen Wucherungen zustande kommen zu lassen, ist also kein reaktionsfähiges Wirtsgewebe erforderlich.

e) Man kann die Ausbreitung der übertragenen Zellen im Wirt direkt histologisch verfolgen: dabei wird kein Anhaltspunkt für „Induktion" des Wachstums gewonnen (*Potter* und *Richter* 1933).

Demnach kann als sicher gelten, daß die übertragenen Zellen selbst sich nach der Überimpfung vermehren und daß somit echte Transplantation vorliegt. Die Verhältnisse sind mindestens ebensogut zu übersehen, wie bei sonstigen Impftumoren der Säuger, z. B. dem *Ehrlich*-Carcinom der Maus. So wenig wie dort (*Rössle* 1936) kann bei Impfleukämie ein berechtigter Zweifel an der Entstehung der Neubildung aus den übertragenen Zellen erhoben werden.

2. Metastasierung. Nachdem sich also die Infiltrate der Impfleukämie direkt von den übertragenen Zellen ableiten, müssen sie sich im Wirtsorganismus als echte Metastasen ausgebreitet haben. Eine autochthone systemartige Wucherung kann bei der transplantierbaren Leukämie keine Rolle spielen. Als direkte Beweise der metastatischen Ausbreitung können einige Beobachtungen dienen.

Korteweg studierte einen Leukämiestamm, welcher nach subcutaner Verimpfung zunächst örtliche Geschwulstbildungen hervorrief. Wurden Tiere, die solche Tumoren entwickelt hatten, getötet, so fand man nur in 9% der Fälle die typische leukämische Veränderung der Leber. Ließ man aber die Erkrankung bis zum tödlichen Ausgang verlaufen, so boten 58% der verendeten Tiere die Leberveränderungen; *Korteweg* glaubt, daß der letztgenannte Prozentsatz noch höher liegen würde, wenn nicht ein Teil der Mäuse interkurrenten Infekten zum Opfer gefallen wäre und darum eigentlich auch zur ersten Gruppe gerechnet werden müßte. Diese Angaben lassen sich nur so deuten, daß die zum Tode führende Generalisation als echte Metastasierung von der örtlichen Geschwulst aus erfolgt war.

Potter und *Richter* (1933) haben mit Leukämiestämmen gearbeitet, deren Zellen nach ihren Angaben typisch genug waren, um sie von den Wirtszellen unterscheiden zu können. Die Ausbreitung der Leukämie wurde in Serien untersucht, indem Tiere in verschiedenen Zeitabständen nach der Überimpfung getötet wurden. Auf diese Weise konnte die erst lymphogene und dann hämatogene Ausbreitung der Zellen im Organismus direkt gezeigt werden.

Beim Versuchstier breiten sich die leukämischen Zellen also nach Art maligner Tumorzellen im Organismus aus, wobei ihre Existenzfähigkeit im Blutstrom begünstigend wirken dürfte.

3. Aggressivität und Tumorbildung. Man spricht von aggressivem Wachstum, wenn neoplastische Zellen Schädigung und Untergang des von ihnen durchsetzten normalen Gewebes hervorrufen und eine Tumorbildung ohne Rücksicht auf die natürlichen Organgrenzen bewirken. Nur maligne Geschwulstzellen sind zu diesem Verhalten fähig.

Von den mannigfachen Beziehungen der experimentellen Leukämien zu Geschwulstbildungen sollen im folgenden die wichtigsten hervorgehoben werden.

Man kennt verschiedene Versuchsanordnungen, welche nach den vorliegenden Angaben gehäuftes Auftreten von Leukämie bei der Maus bewirken. Es fällt dabei auf, daß die gleichen Versuchsbedingungen auch tumorartige Leiden, in erster Linie Lymphosarkome, in vermehrter Zahl entstehen lassen. Derartige Beobachtungen wurden bei der Reinzucht leukämiedisponierter Stämme (*Richter* und *MacDowell* 1935), bei Röntgenbestrahlung *(Krebs, Rask-Nielsen* und *Wagner)* bei chronischer Indolvergiftung von Mäusen (*Büngeler* 1932, 1933) und bei Benzolbehandlung von Mäusen *(Lignac)* gemacht.

Oft ist auch am einzelnen Versuchstier die Trennung zwischen Leukämie und Tumor nicht streng durchzuführen. Die Variabilität der tumorartigen Erkrankungen des lymphatischen Systems *(Simonds)* ist bei der Maus ebenso groß wie beim Menschen. Umschriebene Gewächsbildungen sind auch bei spontanen Leukämien keine Seltenheit und werden gewöhnlich als Leukosarkomatose bezeichnet. Außerdem hat man aleukämische Formen und sog. Lymphosarkomatosen angetroffen.

Die Verflechtung von Tumor und Leukämie wird bei den Impfleukämien eine besonders enge. Es hat sich herausgestellt, daß zahlreiche Leukämiestämme die Eigenschaft haben, bei der subcutanen Impfung des leukämischen Gewebes zu einer örtlichen Tumorbildung zu führen; das gilt sowohl für die lymphatische *(Furth, Seibold* und *Rathbone, Potter* und *Richter* 1933, *Snijders, Gie)*, wie für die myeloische *(Furth* 1934b, *Kaalund-Jörgensen)* Leukämie. In einem Teil der Fälle kommt es dann später vom Tumor aus noch zur Entwicklung metastatischer Leukämie. Doch kann es auch bei reiner örtlicher Sarkom- bzw. Myelombildung sein Bewenden haben. Ein durch subcutane Impfung erzeugtes Lymphosarkom läßt sich durch viele ebenso ausgeführte Passagen als solches fortführen. Man kann aber zu einem beliebigen Zeitpunkt eine Zellsuspension des Sarkoms intravenös überimpfen und wird dann wieder Leukämie erhalten *(Furth, Seibold* und *Rathbone)*. Besonders solche Stämme, welche auch bei Systemerkrankung wenig hohe Leukocytenzahlen im Blut zeigen, sind zur Erzeugung des örtlich begrenzten Wachstums geeignet. Mit den Geweben myelosekranker Mäuse hat *Furth* (1934b) ferner durch geeignete Dosierung oder Vorbehandlung der Impftiere multiple Myelome erzeugen können. Die Entstehung umschriebener Tumoren wurde durch geringe Dosierung des Impfmaterials, hohe Resistenz der geimpften Tiere oder durch subcutane Injektionsweise begünstigt.

Auch bei manchen Hühnerleukämien liegt es in gewissen Grenzen in der Hand des Experimentators, mit dem gleichen Material entweder Systemerkrankung oder Tumor zu erzeugen. Auch hier führt bei manchen

Stämmen die intramuskuläre Verimpfung zur Tumorbildung, während die intravenöse Leukämie bewirkt (z. B. *Oberling* und *Guérin*, *Engelbreth-Holm* und *Rothe-Meyer*, *Troisier* und *Sifferlen*, *Stubbs* und *Furth*). Daß wirklich die leukämischen Zellen selbst und nicht das zellfreie Virus die Tumorbildung hervorrufen, scheint aus einem Versuch von *Furth* (1935) hervorzugehen: während die Leukämiezellen eines bestimmten Stammes im Brustmuskel des Huhns zu örtlicher Tumorbildung führten, war virushaltiges Material der gleichen Quelle dazu nicht imstande.

Es ergeben sich also äußerst enge Beziehungen der Leukämie zu den Tumoren der blutbildenden Gewebe. Sie bestehen in ätiologischer Hinsicht, äußern sich in Kombinationsformen und finden ihren stärksten Ausdruck in der Möglichkeit, mit Leukämiematerial maligne Tumoren hervorzurufen und umgekehrt mit Suspensionen aus Lymphosarkom typische Systemerkrankungen zu erzeugen. Diese Versuche zeigen die Identität der leukämischen und der Tumorzellen.

Die drei aufgestellten Kriterien der Malignität — die Fähigkeit zu aggressivem, metastasierendem und individualfremdem Wachstum — haben sich also bei Myelose und Lymphadenose der Versuchstiere in eindeutiger Weise aufzeigen lassen. Daraus leitet sich die Berechtigung ab, die übertragbaren Leukämien als Prozesse anzusehen, welche sich nur durch ihre infiltrierende Wachstumsform von den Sarkomen der gleichen Muttergewebe unterscheiden. Man kann demnach die übertragbare Säugerleukämie als maligne Hämoblastose mit infiltrierendem Wachstum und systemartiger Generalisation bezeichnen.

Die Frage der Malignität des leukämischen Wucherungsprozesses beim Menschen.

Nachdem nun die Leukämien der Mäuse und Meerschweinchen als maligne Neoplasie erkannt worden sind, erhebt sich auch bei der als identisch angesehenen menschlichen Erkrankung die Frage nach der Malignität. Die Kriterien werden in beiden Fällen die gleichen sein; jedoch sind die methodischen Möglichkeiten gewaltig verschieden. Während beim Versuchstier die Transplantation die entscheidenden Aufschlüsse gegeben hat, muß beim Menschen auf alle damit verbundenen Möglichkeiten verzichtet werden [1]. An ihre Stelle tritt das eingehende morphologische Studium von Fällen, in welchen Leukämie und Tumorbildung in Beziehung getreten sind. Aus der folgenden Erörterung ergeben sich die Fragestellungen, welche man einem Studium derartiger Fälle zugrunde legen muß.

1. Metastasierung. Nach der herrschenden Ansicht beruht die systemartige Ausbreitung der leukämischen Wucherungen auf einem Wieder-

[1] *Schupfer* machte vier erfolglose Versuche, Leukämie auf carcinomkranke Menschen zu übertragen.

erwachen embryonaler Potenzen in Mesenchymzellen. Da direkte Beobachtungen fehlen, stützt man diese Auffassung durch verschiedene Analogieschlüsse. So wird darauf hingewiesen, daß die embryonale Bildung myeloischer Zellen und die sog. extramedulläre Myelopoese in ganz ähnlicher Form und Verteilung vor sich gehen wie die Gewebswucherung bei Myelose. Dagegen kennt man kein Analogon ähnlicher Art bei der Lymphadenose *(Naegeli)*. Es müßte hier, ähnlich wie bei den ungewöhnlichen Lokalisationen der Myelose, auf die schlummernden Potenzen der mesenchymalen, perivasculär gelegenen Zellen zurückgegriffen werden.

Allerdings gibt es kaum eine atypische Lokalisation leukämischer Wucherungen, welche nicht in den Rahmen einer Systemkrankheit hineinpaßt, wenn zu dem „System" alle undifferenzierten, perivasculär gelegenen Zellen gehören. Andererseits stehen solche Fälle von Leukämie mit dem Begriff der Systemerkrankung in Widerspruch, welche die Hauptorte der normalen Blutbildung verschont lassen, wie z. B. Lymphadenosen ohne Mitbeteiligung der Lymphknoten (z. B. *Rössle* 1929). Auch kann man zu bedenken geben, daß die Infiltrate der Myelose sich gerade an solchen Orten finden, welche der Einschwemmung und Einnistung vom Blutstrom her am günstigsten sind. Man denke nur an die sinusartigen Erweiterungen der Lebercapillaren, wo die Herdchen sich zunächst in der Lichtung entwickeln (*Askanazy* 1911), an die Bevorzugung der als Filter wirkenden Pulpastränge der Milz und der Markstränge der Lymphdrüsen.

Der charakteristische Unterschied in der Lokalisation der Myelose und der Lymphadenose wird als ein Hauptargument dafür angeführt, daß bei den Leukämien wirklich die metaplastische Erkrankung vorgebildeter Systeme vorliegt. Man glaubt, diese „Ausbreitung in vorgeschriebenen Bahnen" nicht anders als durch die ortsständige Bildung der Herde erklären zu können. Gerade in dieser Hinsicht belehrt aber die experimentelle Leukämie eines anderen. Auch hier treten Myelose und Lymphadenose, obwohl sicher auf metastatischem Wege entstanden, mit den gleichen „systemartigen" Unterschieden der Lokalisation auf. Auch hier findet man die Leberinfiltrate bei Myelose intraacinös, bei Lymphadenose periportal *(Furth, Ferris* und *Reznikoff)*. Der bisher so viel zitierten Analogie zu den embryonalen und besonderen pathologischen Verhältnissen steht nun also die andere Analogie gegenüber, welche sich auf die identische Erkrankung von Versuchstieren bezieht. Man wird sich in diesem Fall bescheiden müssen und zugeben, daß durch morphologische Analogien allein eine so schwerwiegende Frage nicht entschieden werden kann.

Es ist gegen die metastatische Ausbreitung des leukämischen Prozesses eingewandt worden, daß ein deutlicher Primärtumor nicht nachzuweisen ist. Dem ist entgegenzuhalten, daß den Leukämien auf jeden Fall die

besondere Neigung zu diffusem infiltrierendem Wachstum zukommt, wodurch die Entwicklung umschriebener Primärtumoren von vornherein beschränkt ist. Immerhin geht aus vielen klinischen Berichten hervor, daß die Erkrankung an einer umschriebenen Stelle, z. B. einer Lymphdrüsengruppe, den Anfang nahm. Ferner wird die gleichmäßige Verteilung der Infiltrate als Argument gegen hämatogene Metastasierungen angeführt. Darauf läßt sich erwidern, daß bei keinem anderen Neoplasma die Möglichkeit zu derartig unbeschränkter Wucherung der Geschwulstzellen im Blut besteht wie bei der Leukämie. Dadurch ließe sich eine ausgedehnte gleichmäßige metastatische Infiltration der Organe schon verstehen.

Schließlich hat man die Ausbreitung der aleukämischen Formen gegen die metastatische Entstehung ins Feld geführt. Doch scheinen sich die meisten Autoren darüber einig zu sein, daß ein großer Teil der zirkulierenden Zellen zu pathologischen Formen gehört, auch wenn die absolute Zahl nicht erhöht ist *(Callender, Naegeli)*.

Man kann also bei gewissenhafter Würdigung des Für und Wider den Beweis für die autochthone Entstehung der leukämischen Wucherungen nicht für erbracht ansehen. Gewissen Analogieschlüssen, denen eine große Bedeutung für die bisherige allgemeine Einstellung zukommt, treten neuerdings Erfahrungen an Tierleukämien gegenüber, welche in der entgegengesetzten Richtung weisen. Da nun der direkte Beweis der autochthonen Wucherung kaum zu erbringen sein wird, fragt es sich, ob etwa die metastatische Ausbreitung leukämischer Wucherungen an menschlichem Material gezeigt werden kann. Die bisherige Literatur gibt darüber wenig Auskunft. Darum bildete es einen Hauptgegenstand der vorliegenden Untersuchung, bei allen während eines gewissen Zeitraums zur Sektion gelangten Lymphosarkomfällen die blutbildenden Organe auf leukämieartige Veränderungen zu prüfen. Wenn ein vollständiger Parallelismus zu den Verhältnissen bei der Tierleukämie besteht, ist das gelegentliche Vorkommen echter metastatischer Leukämie bei Lymphosarkomen zu erwarten.

2. *Aggressivität und Tumorbildung.* Die Bildung makroskopisch sichtbarer zusammenhängender Knoten, also von „Tumoren" in engerem Sinne des Wortes, tritt zwar bei den meisten Neoplasien ein, *muß* aber nicht immer stattfinden. Es sei nochmals daran erinnert, daß diffus infiltrierendes Wachstum bei malignen Tumoren sehr wohl bekannt ist, um mit dem nötigen Nachdruck zu betonen, daß Neubildung und Tumor keine Synonyma sind. Niemand wird bezweifeln, daß eine Gliose der Leptomeninx, ein Pagetkrebs der Mamma, Infiltration des Lebergewebes durch kleinzelliges Bronchialcarcinom und diffuse Durchwachsung der Milz bei Melanosarkom Äußerungen malignen neoplastischen Wachstums sind, wenn sie auch dem unbewaffneten Auge nicht als Tumoren imponieren.

Die vorzugsweise infiltrierende Wuchsart der Leukämie kann also keinen Einwand gegen ihre neoplastische Natur bilden. Vielleicht ist sie nur der Ausdruck einer biologischen Besonderheit der Blutzellen, welche bekanntlich auch unter anderen Bedingungen, z. B. bei der Entzündung, Gewebe infiltrieren, ohne ihre Ernährung zu schädigen.

Andererseits wird die neoplastische Natur eines infiltrierenden Prozesses dann am besten bewiesen, wenn die ihn zusammensetzenden Zellen gelegentlich auch zu Bildungen umschriebener Geschwülste imstande sind. Für diese Fähigkeit der leukämischen Zellen gibt es in der Literatur viele Beispiele, die stets wieder Zweifel an der hyperplastischen Natur des Prozesses auslösten. Und zwar kennt man (s. die ausführlichen Literaturangaben bei *Naegeli*, *Hirschfeld*, *Sternberg*):

1. Sehr häufig infiltrierendes Wachstum in die Nachbarschaft leukämisch veränderter Organe hinein (z. B. *Naegeli*, *Fabian* und *Schatiloff*).

2. Beispiele aggressiven Wachstums unter Zerstörung von Knochen (Literatur bei *Patrassi*) oder mit andersartigem Gewebsuntergang.

3. Entwicklung großer sarkomähnlicher Tumoren im Mediastinum und an anderen Orten.

Diese bei Lymphadenose besonders häufigen Vorkommnisse sind auch bei Chloroleukämie in ähnlicher Form bekannt.

Ferner gibt es zahlreiche Beobachtungen, welche Grenz- und Kombinationsfälle von tumorartigen und systematischen Affektionen betreffen, Fälle, in denen die Untersucher oft außerstande waren, die Einreihung zur einen oder anderen Gruppe durchzuführen (z. B. *Fabian* 1912). Gerade an diesen Fällen ergibt sich eine so enge Verflechtung der sarkomatösen und der leukämischen Prozesse, daß die theoretische Trennung in der Praxis der Beobachtungen nur zu oft undurchführbar wird.

Während es also nicht zu bezweifeln ist, daß die leukämischen Zellen gelegentlich zur Tumorbildung imstande sind, ist eine Einteilung der verschiedenen Tumorbildungen und Übergangsformen bisher nur von *Sternberg* versucht worden.

Dabei ist *Sternberg* zu dem Ergebnis gekommen, daß die leukämischen Systemerkrankungen mit aggressivem Wachstum oder mit Tumorbildung als eine völlig andersartige Sondergruppe von den Leukämien einerseits, den Sarkomen andererseits zu trennen sind. Den lymphatischen Formen schrieb er ein charakteristisches großzelliges Blutbild zu, unter den Myelosen rechtete er die Chlorome zu der von ihm aufgestellten neuen Gruppe der „Leukosarkomatosen".

Würde *Sternbergs* Konzeption den wirklichen Verhältnissen entsprechen, so hätten die Tumorbildungen bei Leukämien nicht den geringsten Beweiswert für die neoplastische Natur dieses Leidens. Vielmehr würde es sich bei Tumorbildung garnicht um echte Leukämien,

sondern um besonders geartete Sarkomatosen handeln. Der echt hyperplastische Charakter der tumorfreien Fälle bliebe dann durch solche Beobachtungen unbestritten.

Will man also die Bildung maligner Tumoren im Sinne der neoplastischen Natur der Leukämie verwerten, so ist eine Auseinandersetzung mit dem Begriff der Leukosarkomatose unumgänglich. Weitere Gesichtspunkte beim Studium dieser Fälle lassen sich mit folgenden Fragen formulieren:

1. Sind die Tumorbildungen bei Leukämie wirklich malignen Charakters?

2. Sind die Tumorbildungen morphologisch von der Leukämie verschieden, aus der sie hervorgegangen sind?

3. Ist die Tumorbildung bei Leukämie ein häufiges Ereignis?

Die Anwendung der üblichen Kriterien malignen Wachstums auf die menschliche Leukämie zeigt also, daß im Gegensatz zu den Tierleukämien eine objektive Entscheidung in der einen oder anderen Richtung noch nicht möglich ist, weil die bisherigen Forschungsergebnisse dazu nicht ausreichen. Die autochthone Entstehung der leukämischen Wucherung kann zwar nicht als erwiesen, aber auch nicht als widerlegt gelten. Für die beobachteten Beispiele malignen Wachstums bei Leukämie sind Erklärungen gegeben worden, welche mit der hyperplastischen Natur der Systemerkrankungen verträglich wären, wenn sie zuträfen. Doch erscheint ein weiteres Studium der Frage der Aggressivität und Metastasierung bei der Leukämie von großem Wert. Der Nachweis einerseits einer „metastatischen Leukämie", andererseits des Vorkommens echter Sarkombildung bei gewöhnlichen Leukämien würde die notwendige Voraussetzung abgeben, um auch bei den menschlichen Hämablastosen ein Urteil über die Malignität des Wucherungsprozesses abgeben zu können.

Eigene Untersuchungsergebnisse.

Material und Methoden.

Im Zeitraum vom 1. 4. 35 bis zum 1. 4. 36 wurden im Pathologischen Institut der Universität Berlin (Charité-Krankenhaus) 15 Fälle von Lymphadenose oder Myelose seziert und mikroskopisch genau untersucht. Bei 7 dieser Fälle wurde keine Verknüpfung mit tumorartigem Wachstum gefunden. Es handelt sich um 4 myeloische und 3 lymphatische Leukosen:

S.-Nr. 463/35: Chronische leukämische Lymphadenose, 1244/35: Leukämische Lymphadenose (mit hämorrhagischer Diathese infolge Thrombopenie), 1371/35: Aleukämische Lymphadenose (als 2. Krankheit bei multipler Sklerose), 483/35: Myeloische Chloroleukämie (Besonderheit: starke Vergrößerung des Wurmfortsatzes und des Kehldeckels durch myeloische Infiltration), 705/35: Subakute myeloische

Chloroleukämie (klinisch: Myeloblastenleukämie), 1167/35: Myeloblastenleukämie (mit sekundärer thrombopenischer Purpura), 182/36: Chronische Chloroleukämie.

Die restlichen 8 Fälle waren mit Tumoren oder aggressivem Wachstum verbunden und werden im folgenden eingehend geschildert. Dazu kommen noch 1 Fall bioptisch sichergestellter Tumorbildung bei Myelose (Fall 2) und 1 Fall von Lymphosarkom der Keilbeinhöhle mit beginnender leukämischer Infiltration der Organe (Fall 10). In dem genannten Zeitraum wurden alle obduzierten Lymphosarkome auf leukämieartige Organveränderungen geprüft. Fall 10 ist einer dieser Fälle, in den übrigen wurde außer den bekannten diffusen Infiltrationen der Nieren keine Befunde erhoben, die sich im Sinne leukämieähnlicher Veränderungen deuten ließen.

Es sind also insgesamt 10 Fälle zu besprechen; von diesen sind 3 myeloischen, die übrigen 7 lymphatischen Charakters. Die Verteilung der Infiltrationen bzw. Tumoren wurde jeweils genauestens beachtet und ist aus den beigegebenen Skizzen ersichtlich. Die Wiedergaben der klinischen Vorgeschichte und der Sektionsbefunde sind nur in jenen Punkten erschöpfend, die mit der Hauptkrankheit eine Beziehung haben. Dagegen ist die anatomische Diagnose vollständig wiedergegeben und stellt zugleich die endgültige Auffassung des Falles dar.

Bei der histologischen Bearbeitung der Fälle wurde von allen erforderlichen Färbemethoden Gebrauch gemacht. Besonderer Wert wurde auf die Darstellung des Reticulums (nach *Wilder*) bei den lymphatischen Formen und die Anstellung der Oxydasereaktion bei allen zweifelhaften Zellansammlungen der Myelosen gelegt.

Fall 1. 58jähriger Kaufmann. *a) Aus der klinischen Vorgeschichte:* Vater und Mutter des Patienten sollen an Magencarcinom, eine Schwester an einer Blutkrankheit gestorben sein. Seit 1931 Blässe und leichte Ermüdbarkeit bei der Arbeit; Schweißausbrüche, Reizbarkeit. An gestoßenen Hautstellen bilden sich auffallend große blaue Flecke. Häufig Nasenbluten. Am 22. 7. 33 zum erstenmal in die I. Medizinische Klinik der Charité aufgenommen. Es wurde die Diagnose Leukämie gestellt. Seit dieser Zeit etwa 20 Röntgenbestrahlungen. Damaliger Befund: Unterer Milzpol in Nabelhöhe, Leber überragt 2—3 Querfinger den Rippenbogen, keine Drüsenschwellungen. *Blutbild:* 3,21 Millionen rote, 73% Hämoglobin, 149 000 Leukocyten, von 100 sind 5 Baso-, 2 Eosinophile, 5 Myeloblasten, 8 Promyelocyten, 15 Myelocyten, 20 Jugendformen, 23 Stabkernige, 22 Segmentkernige, 3 Lymphocyten. Nach bedeutender Besserung des klinischen Bildes und Abfall der Leukocyten auf 32 000 entlassen. Anfang Juli 1935 sind heftige linksseitige Nierenschmerzen aufgetreten, reichlich Harngries im Urin. Mitte Juli 1935 nach leichter Anstrengung beim Bücken plötzlich heftige Schmerzen in der linken Gesäßbacke, ausstrahlend bis in die Wade. Seitdem auch starke Schmerzen in der linken Seite. 30. 7. Aufnahme in die I. Medizinische Klinik der Charité. Leichte Atembeschwerden, keine Nasenblutung, öfters Teerstühle, Neigung zu Durchfällen. *Befund:* Sehr schlechter E.Z. und K.Z. Schwer ansprechbar. Patient stöhnt vor Schmerzen in der linken Seite. Blässe der Haut und Schleimhäute. Kinderfaustgroße Schwellung in der Gegend des linken Kieferwinkels (vor einer Woche aufgetreten). Halslymphknoten nicht geschwollen, aber druckschmerzhaft, Inguinaldrüsen unauffällig. Tonsillen und hintere

Rachenwand leicht gerötet. Am Zahnfleisch Blutungen und grünlichgelbe Beläge. Herz und Lungen o. B. Milz in Nabelhöhe, Leber 3 Querfinger unter dem Rippenbogen, beide hart und druckschmerzhaft. *Blutbild:* 1,58 Millionen Rote, 30% Hämoglobin, 450 000 Leukocyten. Von 100 sind 2 Baso-, 4 Eosinophile, 6 Myeloblasten, 25 Myelocyten, 13 Jugendformen, 11 Stabkernige, 37 Segmentkernige, 2 Lymphocyten. 3. 8. Geschwulst am linken Kieferwinkel wird größer und schmerzhafter. 7. 8. Schwellung auch an der rechten Parotis, zunehmender Verfall. 12. 8. Schmerzen beim Wasserlassen. 15. 8. 2,64 Millionen Rote, 35% Hämoglobin, 261 000 Leukocyten, 18. 8. Blutigroter Harn entleert, nachdem vorher Schwierigkeiten beim Wasserlassen bestanden. *Blutbild:* 1,6 Millionen Rote, 550000 Leukocyten. 19. 8. Tod. Klinische Diagnose: Myeloische Leukämie.

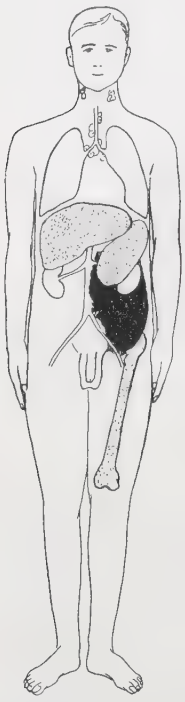

Abb. 1. Schematische Skizze des Falles 1. Diffuse leukämische Infiltration durch Punktierung, Tumorbildung durch gleichmäßige Schwarzfärbung angegeben.

b) Aus dem makroskopischen Sektionsbefund (953/35): Stark reduzierter Ernährungszustand. Muskulatur gering. *Bauchsitus:* Eingeweide durch einen links retroperitoneal gelegenen großen Tumor stark nach rechts verdrängt. Unterer Milzpol in Nabelhöhe. Leber 2 Querfinger unter dem Rippenbogen. *Brustsitus:* Links frischer Fibrinbelag der Pleura und 500 ccm klarer Erguß. Rechts kein Erguß, keine Verwachsungen. *Herz:* blasses und trübes Herzfleisch, Erweiterung der rechten Kammer. Speckhaut im Herzblut von eiterähnlicher grüner Farbe und ganz undurchsichtig. *Lungen:* Starkes Ödem, keine Verdichtungen. *Milz:* Auf 1080 g vergrößert, Kapsel stellenweise etwas weißlich verdickt, Schnittfläche gleichmäßig hellgraurot, Konsistenz erhöht. Follikel und Trabekel nicht zu erkennen. *Leber:* Auf 2530 g vergrößert, auf dem Schnitt verwaschene Läppchenzeichnung, Parenchym hell und trüb. Wurmfortsatzspitze obliteriert, sonstiger Magendarm o. B. *Nieren:* Beide etwas groß, sehr blaß, von weicher Konsistenz, auf der Schnittfläche Rinde getrübt und zart-weißlich gefleckt, besonders rechts. Im rechten Nierenbecken Blut, das zum Teil geronnen ist. Rechter Ureter erweitert. An der Abgangsstelle beider Ureteren aus den Nierenbecken blutige Stellen mit kleinen zentralen Nekrosen, sowie rechts eine weißliche Narbe. Beiderseits sandige gelb gefärbte Massen in den Nierenbecken, feine strahlige, gelbe Zeichnung der Markkegel. *Harnblase:* Enthält einen erbsengroßen, etwas gehöckerten Stein und blutigen Urin, Schleimhaut im Trigonum von Blutungen und kleinen Nekrosen durchsetzt. Im linken Retroperitoneum ein großer Tumor, dessen oberer Pol hinter der linken Niere liegt und sich im Gebiet des Nierenhilusfettes als derbe Infiltration, die von Blutungen durchsetzt ist, verliert. Nach unten zu schließt sich eine fast kindskopfgroße Geschwulst an, die aus schlaffen und morschen, weißgraugelben, oft von Blutungen durchsetzten Massen besteht und im erweichten Zentrum etwa 200 ccm blutige Flüssigkeit enthält. Von diesem Hohlraum aus reichen mehrere sackförmige Fortsätze nach unten, bis zur Höhe der linken Leiste und bilden über der linken Beckenschaufel große Anschwellungen. Die Wand ist hier von der gleichen Beschaffenheit, enthält neben rostbraunen, derben Partien frische Blutgerinnsel. Die graugelblichen Randbezirke verlieren sich mit unscharfer Grenze in den anliegenden Geweben. An der Beckenmuskulatur schwerste Zerstörungen. Musculus Psoas, Ileopsoas und Iliacus sind nur zum Teil in der Form erhalten und fast vollständig ersetzt durch ein eigentümlich trüb-braunes, zundrig-morsches Gewebe. *Lymphdrüsen:* In Achseln

und Leisten, sowie am Lungenhilus unauffällig; die des Halses, der Trachea, des Retroperitoneums und des Perigastriums zum Teil ein wenig vergrößert, auf dem Schnitt deutlich grün gefärbt. Am Hals wird außerdem eine Gruppe weißgrauer derber und vergrößerter Drüsen angetroffen. Knochenmark: Fettmark überall ersetzt durch solide Markwucherung, welche überall gleich intensiv grünliche eiterähnliche Färbung zeigt. In beiden Carotiden weißliche Verdichtung der Septen, keine Abscesse erkennbar.

c) Mikroskopischer Befund. Tumor des linken Retroperitoneums: Die weichen zentralen Massen des Tumors stellen histologisch fast völlig nekrotisches Gewebe

Abb. 2. Übersichtsbild des Myelosarkoms; Vergr. 50fach. Man erkennt folgende Schichten von links nach rechts: mediangelegene Nekrose (*N*), reine Tumorzone, Zone der diffus durchsetzten, zum Teil verkalkten (*V*) Muskulatur mit größeren Blutungen (*B*).

dar, das nach dem Zentrum zu immer stärker von Blutungen durchsetzt ist. Nach außen hin grenzt an die Nekrose eine meist recht breite Zone von Tumorgewebe, dessen Zellen fast sämtlich positive Oxydasereaktion geben und sich aus Myeloblasten und Myelocyten, letztere zum Teil eosinophil granuliert, zusammensetzen (Abb. 2). Die Ähnlichkeit der Zelltypen und ihrer Häufigkeit mit dem noch zu beschreibenden Bild des Knochenmarks ist sehr weitgehend. An vielen Stellen werden auch Megakaryocyten angetroffen. Fast nirgends Differenzierung zu gelapptkeringen Formen, keine Erythropoese. Der Tumor zeigt eine große Tendenz zu Blutung und Nekrotisierung. Stellenweise sind reichliche Mengen intracellulären Blutpigments angehäuft. Nirgends ist Gefäß- oder Stromabildung nachzuweisen. Die myeloischen Zellen dringen tief in die quergestreifte Muskulatur ein und bringen sie dabei zum Untergang. Man sieht reichlich wachsartige und vakuoläre Degeneration, sowie Verkalkung der Muskulatur und Bildung myogener Riesenzellen (Abb. 3). Außerdem wuchern die Zellen in kleine Venen ein und bilden dort Geschwulstthromben (Abb. 4). Sie durchsetzen völlig die Wand einer großen Arterie,

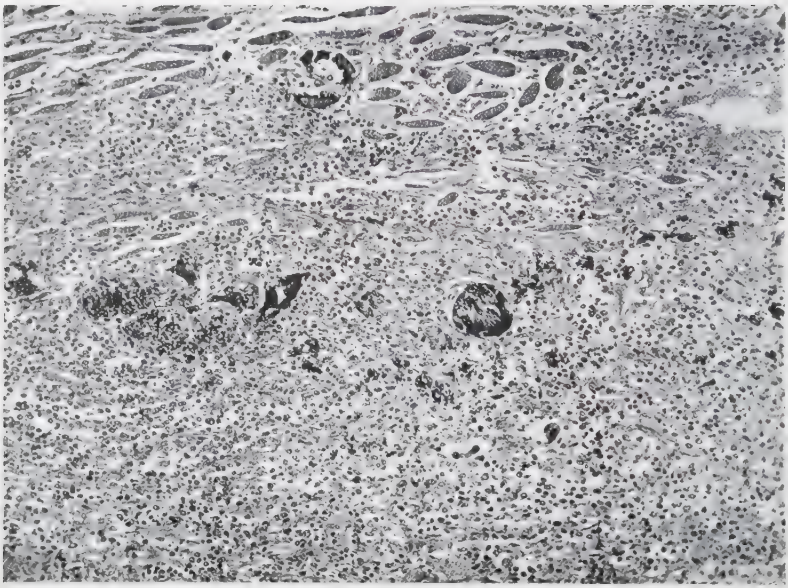

Abb. 3. Aus dem Myelosarkom (Fall 1). Vergr. 100fach. Untergang der durchwachsenen Muskulatur: Nekrose. Verkalkung, wachsartige Degeneration, Bildung myogener Riesenzellen.

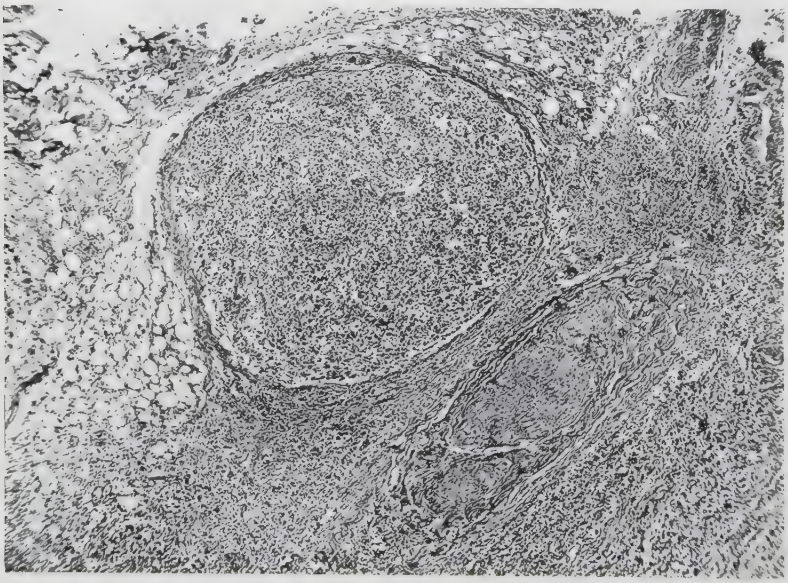

Abb. 4. Aus dem Myelosarkom (Fall 1). Vergr. 50fach. Geschwulstthrombus in einer Vene.

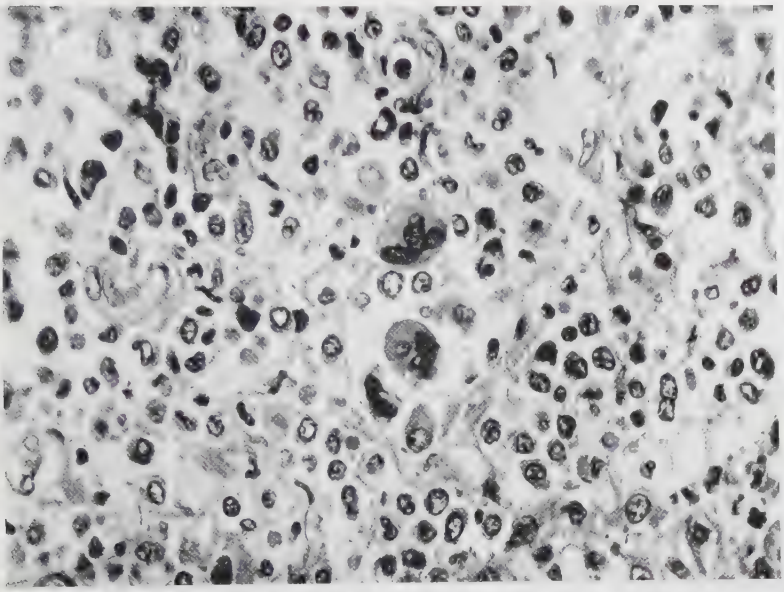

Abb. 5. Myelosarkom im Fettgewebe des Nierenhilus (Fall 1). Vergr. 500fach. Ähnliches Zellbild wie im Knochenmark (Abb. 6); Vorwiegen von Megakaryocyten und Myeloblasten.

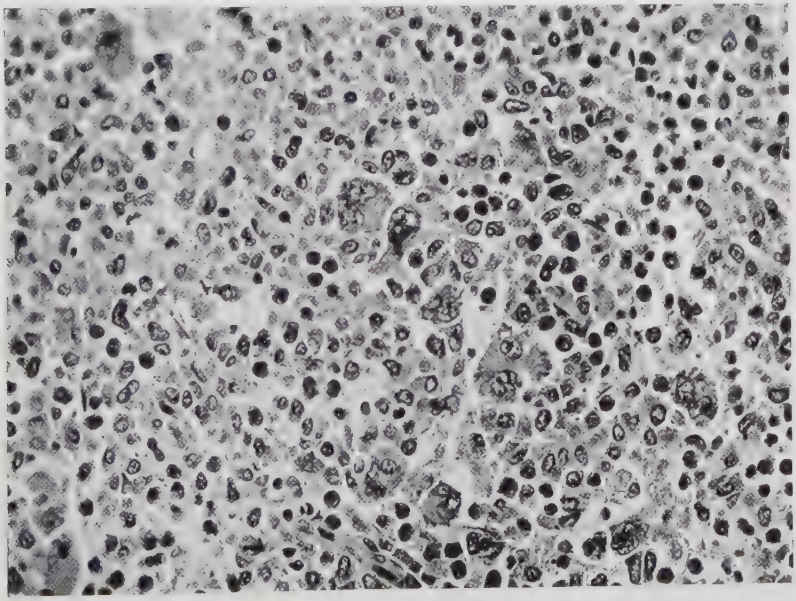

Abb. 6. Knochenmark (Fall 1). Vergr. 340fach. Myelose mit gleichzeitiger Wucherung der Megakaryocyten.

sind auch polsterförmig unter die Nierenbeckenschleimhaut vorgewuchert und haben dort zu teilweiser Abstoßung des Epithels geführt. Auch Fettgewebe wird durchsetzt und gerade hier entstehen dann Bilder, welche im Aufbau stark an das leukämisch veränderte Knochenmark erinnern (Abb. 5). *Knochenmark* (Abb. 6): An Stelle des vollständig geschwundenen Fettmarks im Femurschaft ein zellreiches Gewebe, dessen Hauptmasse Myeloblasten und Myelocyten, letztere zum Teil eosinophil bilden. Megacaryocyten sind an der Wucherung auffallend stark beteiligt. Erythropoese zurückgedrängt, nur einzelne kleine Inseln roter Blutbildung. *Lymphdrüsen:* Die makroskopisch grün gefärbten Drüsen vom Hals lassen als Reste

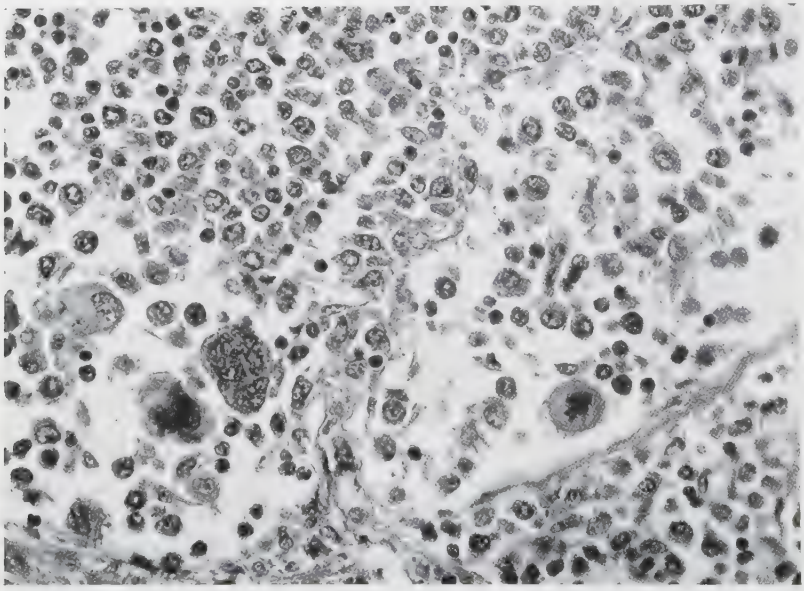

Abb. 7. Myeloische Durchsetzung einer Lymphdrüse (Fall 1). Vergr. 500fach. Etwa das gleiche Zellbild wie im Myelosarkom. Vgl. Abb. 5.

lymphatischen Gewebes nur einzelne Follikel erkennen. Die ganze übrige Drüse ist dicht durchsetzt von Myeloblasten und -cyten. Auch Megakaryocyten werden angetroffen, zum Teil in kleinen Gruppen stehend, wenn auch in geringerer Zahl als im Knochenmark (Abb. 7). Die vergrößerten weißgrauen Drüsen am Hals mit derber Konsistenz zeigen histologisch eine nicht verkäsende tuberkulöse Lymphadenitis. *Milz:* Als Reste der Follikel nur vereinzelte kleine periarteriell gelegene Lymphocytenhaufen zu erkennen, sonst ist das ganze Gewebe eingenommen von einer dichten Wucherung unreifer leukopoetischer Elemente, nur ganz selten Megakaryocyten, keine Erythropoese. *Leber:* Die Leberzellbalken sind verschmälert, die Capillaren stark angefüllt mit unreifen myeloischen Zellen, welche öfter in Gruppen liegen und sinusartige Ausbuchtungen der Capillaren ausfüllen, nur geringfügige und unregelmäßige Infiltration der *Glisson*schen Felder. *Nieren:* Im Gebiet kleiner arteriosklerotischer Narben geringe myeloische Zellinfiltrate. Am Nierenhilus (links) durchsetzt der oben beschriebene Tumor das Fettgewebe und geht mit etwas unscharfer Grenze an das Nierengewebe heran. *Parotis:* Beidseitige ascendierende eitrige Parotitis mit ausgesprochenem Ödem der Septen.

d) Anatomische Diagnose. Myeloische Chloroleukämie: Pyoides Knochenmark, Weißblütigkeit, myeloische Durchsetzung der wenig vergrößerten und grün gefärbten retroperitonealen, cervicalen und paratrachealen Lymphknoten, diffuse Infiltration der stark vergrößerten Milz und Leber. Überkindskopfgroßes linksseitiges, retroperitoneal gelegenes *Myelosarkom* mit ausgedehnten zentralen Nekrosen und Blutungen, Verdrängung der Baucheingeweide nach rechts und Durchwucherung der umgebenden Muskulatur. Harnsäureinfarkte der Nieren, Harnsäuresand in beiden Nierenbecken, kleiner Nierenstein in der Harnblase. Frische und vernarbende Dekubitalgeschwüre der rechten Nierenbeckenschleimhaut. Erweiterung des rechten Ureters. Hämorrhagisch-nekrotisierende Cystitis. Ascendierende eitrige beidseitige Parotitis. Frische linksseitige sero-fibrinöse Pleuritis. Trübung und Erschlaffung des Herzmuskels, Erweiterung beider Herzkammern. Emphysem und akutes Ödem der Lungen. Granuläre, nicht verkäste Tuberkulose eines rechtsseitigen cervicalen Lymphknotens. Geringe Lipoidsklerose der Coronararterien, Obliteration der Wurmfortsatzspitze.

e) Beurteilung. Eine chronische Chloroleukämie, deren erste Symptome etwa 4 Jahre vor dem Tode eingesetzt haben, ergab bei der Sektion neben den typischen Veränderungen der Systemerkrankung den ungewöhnlichen Befund eines aus myeloischen Zellen aufgebauten und im Retroperitoneum gelegenen malignen Tumors. Die Zugehörigkeit des Tumors zu dem leukämischen Grundleiden wird aus der histologischen Ähnlichkeit des Baues erschlossen. Seine sarkomatöse Natur geht aus dem destruierenden Wachstum in der Muskulatur, aus der großen Neigung zu regressiven Veränderungen und aus der Bildung einer geschlossenen ortsfremden Geschwulst hervor.

Man muß annehmen, daß der beschriebene, als Myelosarkom zu bezeichnende Tumor aus myeloisch-leukämischen Zellen entstanden ist. In diesem Sinne spricht die erwähnte histologische Ähnlichkeit, ferner die Anamnese. Während die Leukämie etwa 4 Jahre bestanden haben dürfte, kann man das frische, stark aggressive und nirgends verschwielende Wachstum des Tumors als Zeichen dafür nehmen, daß er bedeutend später entstanden ist. Schließlich spricht seine Lokalisation dafür, daß Leukämie vorausgegangen ist. Das Vorkommen myeloischen Gewebes bei sonst gesunden Menschen außerhalb des Knochenmarks ist eine große Seltenheit (Literatur bei *Plonskier*). Dagegen entwickelt sich nicht so selten auf dem Boden von Leukämie eine myeloische Infiltration im Gebiet des Nierenbeckens *(Matsunaga)*. Ein derartiger Prozeß dürfte auch der hier beobachteten Tumorbildung zugrundegelegen haben.

Fall 2. 53jähriger Putzer. *a) Aus der klinischen Vorgeschichte.* Seit November 1934 matt und müde. Im Januar 1935 Auftreten von blauen Flecken am linken Bein. 21. 5. 35 Aufnahme in das katholische Krankenhaus Mariahilf in München-Gladbach. Der rechte Oberschenkel war vor einigen Tagen plötzlich angeschwollen und hatte stark geschmerzt, die Haut wurde rot. Vom Arzt mit der Diagnose „Muskelentzündung" eingewiesen. *Befund:* Sehr anämischer elend aussehender Mann, Außenseite des rechten Oberschenkels gegenüber links bedeutend verdickt. Haut darüber gerötet, beim Palpieren Fluktuation. Am Knie Sugillationen. *Röntgenologisch:* Knochen unverändert. Probepunktion ergibt flüssiges Blut. An den übrigen Organen außer Milztumor kein pathologischer Befund. *Blutbild:* 2,5 Millionen Rote, 45% Hämoglobin, 319000 Leukocyten (myeloische Zellen), Blutsenkung nach Westergreen: 43,0. 22. 5. 35 Operation: „Längsschnitt an der Außenseite des rechten Oberschenkels durch Haut, Fascia lata in die Muskulatur herein. Man fällt

in eine mit dunklen breiigen Blutmassen ausgefüllte röhrenartige Höhle, die die ganze Außenseite des Oberschenkels einnimmt, nach abwärts bis zum Kniegelenk, nach aufwärts bis zum Trochanter major heraufreicht. Im oberen Drittel der Höhle findet sich eine Muskelplatte von etwa 2 Fingerdicke und der Größe einer Hand, die von der übrigen abgelöst, am oberen und unteren Ende aber noch mit der normalen Muskulatur in Verbindung steht, die eigenartig derb ist und zur mikroskopischen Untersuchung herausgeschnitten wird. Weiterhin sieht man, daß die Höhle von einer sehr blutigen dünnen zerreißlichen Membran umkleidet ist, die an der Innenseite Auflagerungen zeigt; eine Verbindung mit dem Knochen ist nicht festzustellen. Eigenartig ist das Röhrenförmige. Außer dem Muskel sind noch weiche geschwulstähnliche Massen zur mikroskopischen Untersuchung eingeschickt." 24. 5. 35. Beginn der Behandlung mit Röntgenstrahlen. Operationswunde sezerniert stark, der Wundverlauf ist durch Nahtdehiszenz gestört. 14. 5. Die Wunde sezerniert immer noch. Milztumor und Allgemeinbefinden durch Bestrahlung gebessert. 20. 6. An der Schienbeinkante des rechten Unterschenkels, der im ganzen etwas geschwollen ist, treten einige, etwa walnußgroße Knoten auf. *Blutbild:* 3,564 Millionen Rote, 60% Hämoglobin, 129400 Leukocyten. 27. 6. 35. Entlassung in etwas gehobenem Allgemeinzustand mit einer stark sezernierenden, breit klaffenden langen Wunde am rechten Oberschenkel. Ambulante Bestrahlung. 30. 6. 36. Nachuntersuchung: Blasses Aussehen, Patient fühlt sich schlapp. Es haben sich an verschiedenen Stellen des Körpers von selbst blaue Flecken gebildet, welche jetzt zum Teil gelbgrün gefärbt sind, sich also in Resorption befinden. Der örtliche Befund im Operationsgebiet ergibt eine glatte, reizlose Narbe. Knoten sind nun nicht mehr festzustellen, der Umfang des Oberschenkels auf der operierten Seite nur 1 cm mehr als links. Handbreit unter dem Rippenbogen links ein derber Tumor, höchstwahrscheinlich die vergrößerte Milz. Röntgenbehandlung hat in letzter Zeit nicht mehr stattgefunden, dementsprechend folgendes Blutbild: 3,4 Millionen Rote, 56%Hämoglobin, 199 600 Leukocyten, davon 4,5% Lymphocyten, die übrigen Zellen myeloische Formen verschiedener Reifegrade. Ferner Polychromasie, Normoblasten und Megaloblasten.

b) Befund am untersuchten Operationsmaterial (E. Nr. 520/36). Es wurden 3 Gewebsstücke eingesandt, deren größtes kleinhühnerei-, deren mittleres über taubeneigroß ist; das kleinste hat etwa Erbsengröße. Das größte Stück zeigt auf einer Seite gelbgraues, wie gekocht aussehendes Gewebe mit unscharfem Übergang in Blutmassen. Die übrigen Partien sehen wie untergehende Muskulatur aus mit eingelagerten rostbraunen Streifen und größeren graugefärbten weichen Bezirken. Die Oberfläche der beiden kleineren Stücke ist unregelmäßig gestaltet und von zottigen Blutmassen gebildet. Beim Einschneiden homogene blutkuchenartige rotbraune Beschaffenheit. Bei der histologischen Untersuchung zeigt das mittelgroße Stück überall den gleichen Bau. Man sieht ein wechselnd dichtes Fibrinnetz, in welches dicht gedrängte unreife myeloische Zellen eingelagert sind, welche großenteils Oxydasereaktion geben. Es sind Myeloblasten und Myelocyten vertreten, weniger Gelapptkernige. Eosinophile Zellen sind nicht selten. Typische Megakaryocyten fehlen hier, keine Erythropoese (Abb. 8). Durch Versilberung läßt sich kein Reticulum nachweisen, nirgends Gefäße. Die Zellen sind von Formalinpigment bestäubt, sonst ganz gut erhalten, Mitosen äußerst selten. Es sind reichlich, zum Teil hämolysierte Erythrocyten eingestreut. In den Randpartien nekrotische Bezirke, die reichlich Kerntrümmer enthalten. Das große Gewebsstück zeigt als Grundgewebe quergestreifte Muskulatur und Fascie. Die Randpartien werden von ähnlichen Zellen wie den eben geschilderten gebildet. Dabei fällt auf, daß mehr gelapptkernige Leukocyten darin enthalten sind, und daß die Nekrosen ausgedehnter sind. Von diesen Randpartien aus wird das etwa 43 × 23 mm große Gewebsstück stark von myeloischen Zellen durchsetzt. Es sind hauptsächlich die bindegewebigen Septen betroffen, doch findet man auch Auseinanderdrängung der Fasern durch ganz

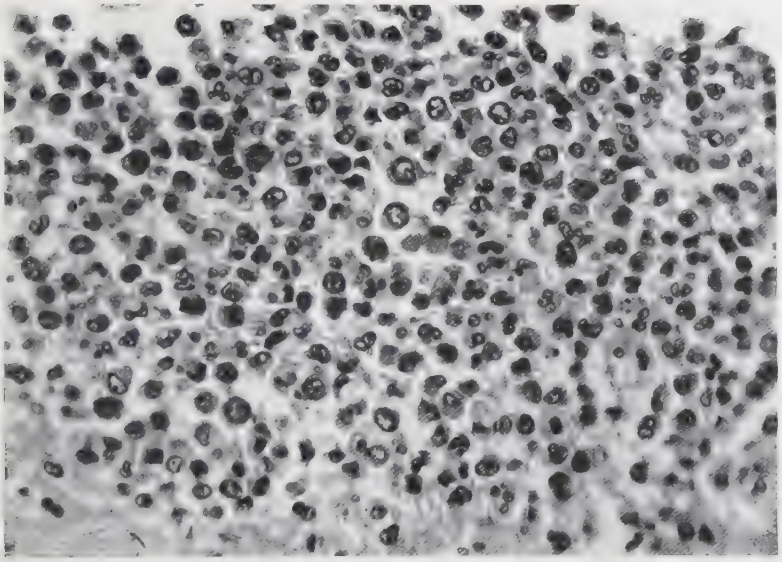

Abb. 8. Aus dem Myelosarkom des Falles 2. Vergr. 500fach. Myeloische Zellformen aller Reifegrade, keine Megakaryocyten. Fibrinfasern, kein Stroma.

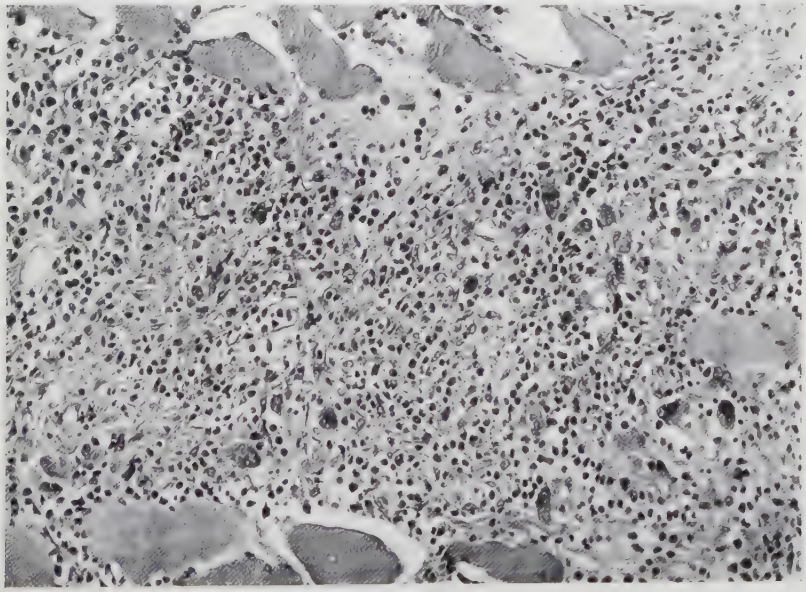

Abb. 9. Aus dem Myelosarkom des Falles 2. Vergr. 200fach. Wildwachsende myeloische Zellen mit reichlich Megakaryocyten.

diffuse Infiltration. Der zellige Aufbau ist vielgestaltig. Man sieht nicht nur alle Reifegrade der leukopoetischen Reihe (oxydasepositiv), sondern auch reichlich

Megakaryocyten mit zum Teil bizarren mehrkernigen pathologischen Formen (Abb. 9). Nirgends Erythropoese. Wo die Muskulatur stärker durchsetzt ist, zeigt sie zahlreiche degenerative Veränderungen: Einfache Nekrose und Atrophie, Bildung myogener Riesenzellen, wachsartige schollige und vacuoläre Degeneration werden beobachtet. Die myeloischen Zellen, vor allem die undifferenzierten „Paramyeloblasten" dringen in Sarkolemmschläuche ein und umgeben dort osteoklastenartig nekrotische Faserreste (Abb. 10). Sie vermehren sich offenbar innerhalb der entleerten Sarkolemmschläuche. Zeichen älterer und frischerer Blutungen. In den

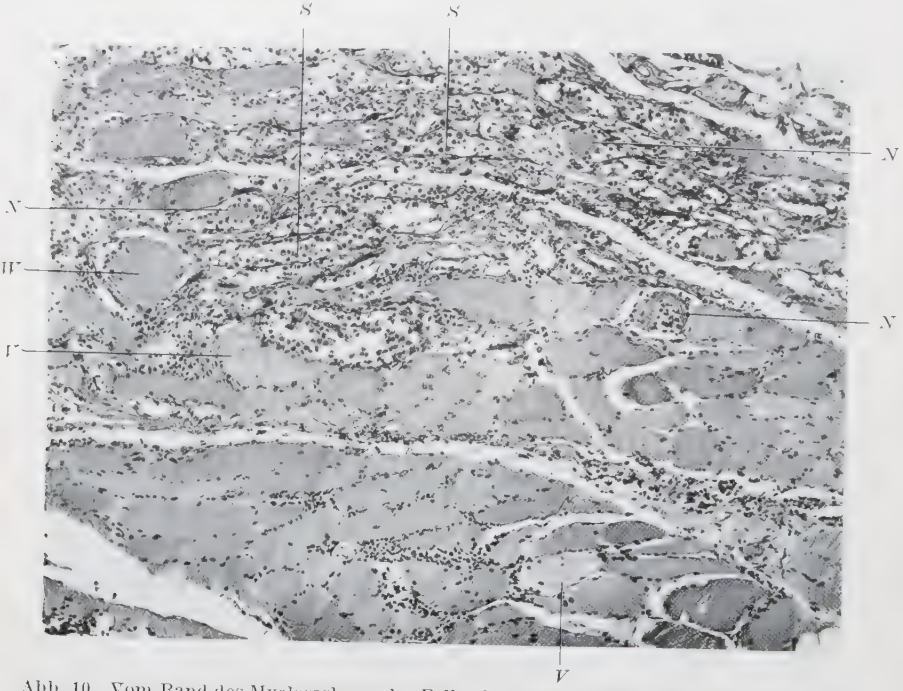

Abb. 10. Vom Rand des Myelosarkoms des Falles 2. Vergr. 80fach. Man erkennt vakuoläre Degeneration (*V*), wachsartige Degeneration (*W*), sowie nekrotische Faserreste (*N*) von myeloischen Zellen umgeben. Vermehrung der myeloischen Tumorzellen innerhalb der entleerten Sarkolemmschläuche (*S*).

Gefäßlichtungen zahlreiche Leukocyten. Auch das im Schnitt enthaltene Fettgewebe ist diffus durchwachsen.

c) Beurteilung und Diagnose. Etwa $^1/_2$ Jahr vor der Klinikaufnahme sind bei einem 53jährigen Mann die ersten Symptome einer Myelose aufgetreten. Nach der Klinikaufnahme wird die Diagnose an Hand des Blutbildes und der Milzvergrößerung sichergestellt. Eine Geschwulst am Oberschenkel, die sich in kurzer Zeit stark vergrößert hat, bietet bei der Operation ein eigentümliches Bild. Die Beschreibung des Chirurgen stimmt weitgehend mit dem anatomischen Befund bei dem Myelosarkom des Falles 1 überein: zentrale, blutgefüllte Höhlenbildung, geschwulstähnliche Massen darin, Auskleidung mit morschen Membranen, schwere

Zerstörung der angrenzenden Muskulatur. Im vorliegenden Fall interessiert noch die schlechte Heilungstendenz nach Incision des Tumors, sowie das Auftreten weiterer Herde am gleichseitigen Unterschenkel, von denen allerdings nicht sicher bekannt ist, ob sie mit dem großen älteren Tumor im Zusammenhang stehen. Auch histologisch stimmen beide Tumoren weitgehend überein: Aufbau aus leukopoetischem Gewebe mit eingestreuten, oft atypischen Megakaryocyten; größte Neigung zu hemmungslosem Einwuchern in Fettgewebe und Muskulatur mit Zerstörung der Muskelzellen. Im vorliegenden Fall außerdem direktes Einwachsen in Sarkolemmschläuche.

Auf Grund des malignen Verhaltens in Wachstum und Aufbau ist auch im vorliegenden Fall von einem Myelosarkom zu sprechen. Nach der Anamnese hat sich das Myelosarkom offenbar später entwickelt als die Leukämie. Nach den Angaben des Chirurgen Herrn Dr. *Sickmann*, dem wir den Fall verdanken, steht es mit dem Knochen nicht in Zusammenhang, hat also die Gegenwart extramedullären myeloischen Gewebes zur Voraussetzung. Aus diesen Gründen ist das beschriebene Myelosarkom als eine *ungewöhnliche maligne Wachstumsform myeloisch-leukämischer Zellen* anzusprechen.

Fall 3. 57jährige Ehefrau. *a) Aus der klinischen Vorgeschichte.* Mai 1935 Zahnextraktion am Unterkiefer. Die Zahnfleischwunden bluteten lange und zeigten keine Heilungstendenz. Es entwickelte sich eine Schwellung der rechten Gesichtshälfte. Am 12. 8. 35 Aufnahme in die Kieferklinik der Charité. Es bestehen Geschwüre der Mundschleimhaut am rechten Oberkiefer. 13. 8. *Blutbefund:* 3,8 Millionen Rote, 65% Hämoglobin, 40 000 Leukocyten, wahrscheinlich Myeloblastenleukämie. 15. 8. Verlegung in die I. Medizinische Klinik der Charité. *Befund:* Schwellung der rechten Gesichtshälfte und der leicht druckschmerzhaften Drüsen am rechten Kieferwinkel. Leber und Milz nicht vergrößert, Thorax röntgenologisch o. B. Hämatom am rechten Schienbein. *Blutbild:* 3,4 Millionen Rote, 68% Hämoglobin, 34 000 Leukocyten. Unter 100 Zellen ein Eosinophiler, 2 Stabkernige, 12 Segmentkernige, 20 Lymphocyten, 65 Monocyten, die gleichen Zellen später als Paramyeloblasten bezeichnet. 110 000 Thrombocyten: auf 100 weiße Blutzellen ein Normoblast; Behandlung mit Bluttransfusion und Röntgenbestrahlungen. 28. 8. Leukocyten auf 140 000 gestiegen. Differentialzählung infolge der Unreifheit der Zellen nicht durchführbar. Es sind 17% oxydasepositiv, 83% oxydasenegativ. Die Gangrän des Zahnfleisches breitet sich aus. Fieber. Petechien der Bauchhaut. 4. 9. *Blutbild:* Etwa wie bei der Aufnahme. Nekrose breitet sich auf die Zunge und die äußere Wangenhaut aus. 7. 9. Das nekrotische Stück der Wange stößt sich ab. 16. 9. 2 000 000 Rote, 105 000 Leukocyten. Allgemeine Schwäche. 7. 10. Zunehmende Verschlechterung. Blutbild: 0,9 Millionen Rote, 16% Hämoglobin, 8200 Thrombocyten. 18 000 Leukocyten, davon 25 Paramyeloblasten, 2 Myelocyten, 8 Stabkernige, 51 Segmentkernige, 14 Lymphocyten. Auf 100 Weiße ein Normoblast. 13. 10. Schlechter Zustand, Bronchopneumonie. Patient ist verwirrt. 14. 10. 35. Tod. *Klinische Diagnose:* Monocytoide Paramyeloblastenleukämie.

b) Aus dem Sektionsbefund (1149/35). Kräftig gebaute, gut genährte Frau. Etwa markstückgroßer Defekt der rechten Wangenhaut, größere verjauchte Geschwürsbildung im entsprechenden Gebiet der Wangen- und Gaumenschleimhaut. Auf einem Sägeschnitt durch den Oberkiefer keine Sequestration. Eitriger Inhalt der Siebbeinzellen. In beiden Brusthöhlen getrübte Ergüsse (links 60, rechts 40 ccm).

Herz: Epikardiale Blutungen. Herzfleisch trüb, lehmgelb, lappig weich, stellenweise hellgelb getigert. *Lungen:* Reichlich Ödemflüssigkeit, Emphysem, Aspiration in die Unterlappen und beginnende Pneumonie. *Milz:* Auf 410 g vergrößert, Kapsel gespannt. Fast apfelgroßer Infarkt am oberen Pol. Pulpa stark erweicht, überquellend, Follikel nicht sichtbar. *Leber:* Wiegt 1845 g, Parenchym stark getrübt, lehmig-gelb, Läppchenzeichnung verwaschen. Magen-Darmschleimhaut stark pigmentiert. Wurmfortsatz obliteriert. *Nieren:* Auf zusammen 555 g vergrößert, Rinde sehr blaß, trüb, etwas gelblich. Rinden-Markgrenze ganz verwaschen. Uratsand in den Nierenbecken. Schleimhautblutungen daselbst. *Lymphdrüsen:* In Achseln, Leisten und retroperitoneal nicht vergrößert und von der gewöhnlichen grauen Farbe. Am Hilus unauffällig und schwarz gefärbt. Dagegen die paratrachealen und rechten cervicalen auffallend groß. Sie verlieren sich mit ganz unscharfer Grenze im Gewebe und zeigen deutliche Grünfärbung auf dem Schnitt. Das benachbarte Fettgewebe, die Halsmuskulatur und Gefäße sind deutlich weißgrau infiltriert. Jedoch läßt sich doch kein zusammenhängender größerer Tumorknoten abgrenzen. *Knochenmark:* In spongiösen Knochen sehr blaß, nirgends quellend. Im Femurschaft etwas glasig, himbeerrot. Fettgewebe völlig geschwunden. Nirgends auch nur eine Spur von Grünfärbung.

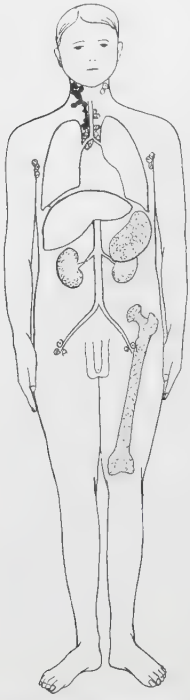

Abb. 11. Schematische Skizze des Falles 3. Erklärung s. Abb. 1.

c) Mikroskopischer Befund. Knochenmark: Fettgewebe verdrängt durch massenhafte Wucherung großer heller Zellen mit reichlichem basophilem Protoplasma und chromatinarmen, manchmal eingekerbten Kernen (Myeloblasten). Reifere Formen nur in kleinen herdförmigen Ansammlungen von Myelocyten und Gelapptkernigen erkennbar. Wenige Megakaryocyten. Erythropoese stark zurückgedrängt. Die Reticulumzellen durchweg hämosiderinhaltig. *Milz:* Pulpa diffus durchsetzt von unreifen myeloischen Elementen, Follikel atrophisch. *Niere:* Rinde verbreitert infolge ganz gleichmäßiger starker Infiltration mit Myeloblasten. Kanälchen auseinandergedrängt, kadaverös verändert. *Leber:* Leichte Vermehrung der weißen Blutzellen in den Capillaren, keine Herdbildungen. Geringfügige lockere Infiltration mit Myeloblasten in den *Glisson*schen Scheiden. Hämosiderose, Fäulnis der Leberzellen. *Lymphdrüsen:* Inguinale und paraaortale Drüsen zeigen teilweise Erhaltung der Struktur mit gut erkennbaren Follikeln und Randsinus. Zentrale Partien durch diffuse Infiltration mit myeloischen Zellen verändert. Hier auch vereinzelte Megakaryocyten. Kapsel und angrenzendes Gewebe regelmäßig frei von myeloischen Zellen. Dagegen findet man an den paratrachealen und cervicalen Drüsen (mit makroskopischer Grünfärbung) schwerste Veränderungen. Keine Reste lymphatischen Gewebes. Es haben sich Knoten gebildet, welche mit unregelmäßig lockerer Grenze in die Nachbarschaft übergehen und nur zum Teil die Reste der ursprünglichen Lymphdrüsenkapsel in den zentralen Teilen erkennen lassen. Sie setzen sich aus Myeloblasten zusammen. Dieselben haben auffallenderweise auch dort ein gut ausgebildetes Reticulum, wo sie zwischen die Fettzellen eingedrungen sind. Außer Fettgewebe wird quergestreifte Muskulatur durchsetzt und vor allem in eindrucksvoller Weise die Wand großer Halsgefäße infiltriert. An der V. jugularis dextra dringen die myeloischen Zellen bis zur Intima vor und bilden hier polsterförmige Auftreibungen (Abb. 12). Gewebsuntergang als Folge der zelligen Durchsetzung nirgends erkennbar. Die Zelltypen sind dieselben wie in den übrigen leukämischen

Infiltraten, sie sind zum Teil oxydasepositiv. Geschwür der Wange: Nekrotisierende Entzündung.

d) Anatomische Diagnose. Subakute Myeloblastenleukämie: Diffuse Infiltration des Knochenmarks mit Zurückdrängung der Erythropoese, mäßige Vergrößerung der Milz, diffuse Infiltration beider Nieren und der nicht vergrößerten retroperitonealen und inguinalen Lymphknoten. Chlorom der vergrößerten cervicalen und paratrachealen Lymphknoten mit diffus infiltrierendem Wachstum in das benachbarte Fettgewebe, die Muskulatur, und in Gefäßwände ohne makroskopische Tumorbildung. Gangräneszierende Gingivitis des rechten Oberkiefers und von hier aus weiterschreitende Gangrän des benachbarten Knochens mit Durchbruch durch die

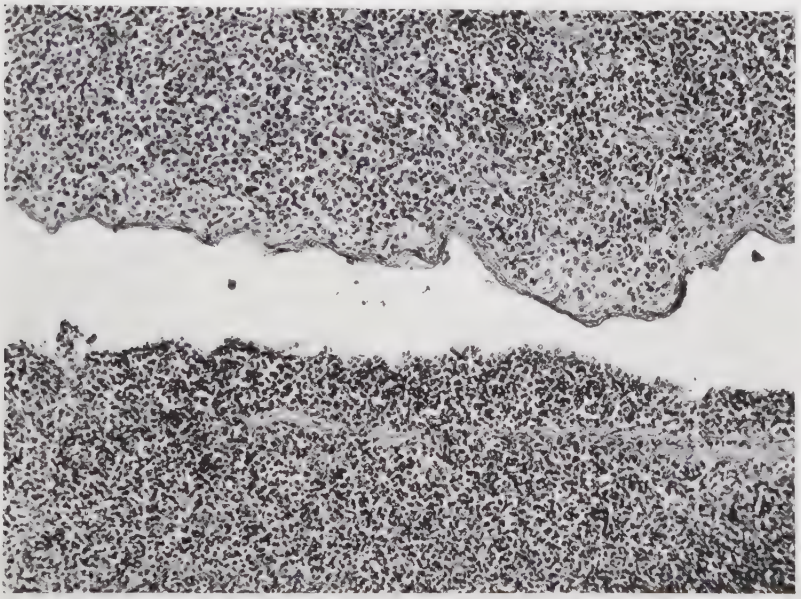

Abb. 12. Vena jugularis (Fall 3); Vergr. 100fach. Vorwuchern der Myeloblasten in bzw. unter die Intima.

Wangenhaut. Spodogene Erweichung der Milzpulpa. Hämosiderose der Leber und des Knochenmarks. Anämische Verfettung von Herzmuskel und Leber. Lungenödem und terminale Aspiration mit beginnender Pneumonie. Nach unten zunehmende Lipoidsklerose der Aorta. Obliteration des Wurmfortsatzes. Pigmentierte Gastroenterocolitis. Chylangiome des Dünndarms. Subkapsuläre Gallengangsadenome der Leber.

e) Beurteilung. Eine Myeloblastenleukämie bot der klinischen Erkennung durch die hochgradige Unreife der leukämischen Blutzellen zunächst Schwierigkeiten. Hinsichtlich des subakuten Verlaufs und der Kombination mit einer gangräneszierenden Mundhöhlenaffektion war der Fall jedoch von der gewöhnlichen Art. Anatomisch fanden sich neben den zu erwartenden Veränderungen der Systemkrankheit bemerkenswerte Besonderheiten im Gebiet der cervicalen und paratrachealen Lymphdrüsen. Ausschließlich in diesem Gebiet waren die vergrößerten Drüsen

von der typischen grünen Farbe der Chloroleukämie und zeigten ein starkes aggressives und infiltrierendes Wachstum in die benachbarten Gewebe, wobei auch die großen Gefäße nicht freiblieben. Jedoch ist es dabei nicht zur makroskopischen Tumorbildung gekommen. Man hat den Fall daher als *aggressiv-infiltrierendes Wachstum chloromartig veränderter Lymphdrüsen bei Myeloblastenleukämie* aufzufassen.

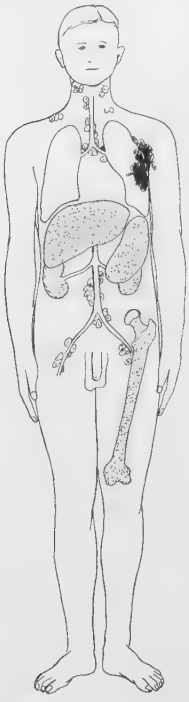

Abb. 13. Schematische Skizze des Falles 4. Erklärung s. Abb. 1.

Fall 4. 53jähriger Schneider. *a) Aus der klinischen Vorgeschichte.* Juni/Juli 35 wegen Erysipel und lymphatischer Leukämie in Krankenhausbehandlung. 3mal therapeutische Röntgenbestrahlung. 3. 8. 35 an einem Rezidiv des Gesichtserysipels erkrankt. 5. 8. Klinikaufnahme (II. Medizinische Klinik der Charité). *Befund:* Erysipel am rechten Jochbein und am linken Ohr, bis auf die linke Wange vorkriechend. Bis zu bohnengroßen Lymphdrüsenschwellungen am Hals und in den Leisten. „In der linken Achsel kleinapfelgroßes Drüsenpaket, welches die bequeme Lagerung des Armes stark behindert." Milz überragt fast 3 Querfinger den Rippenbogen. 6. 8. *Blutbild:* 3,424 Millionen Rote, 62% Hämoglobin, 40 800 Leukocyten. Von 100 sind 97 Lymphocyten, 2 Stabkernige, 1 Segmentkernige, reichlich Kernschatten. 8. 8. Gesicht vollkommen vom Erysipel eingenommen, schwerkrank, phantasiert. 10. 8. Erysipel dehnt sich in den Nacken aus, starkes Anschwellen der beiderseitigen Halslymphknoten. Zeichen von Bronchopneumonie. Keine wesentliche Änderung des Blutbildes. 11. 8. Cyanose des Kopfes. Krampfanfälle, Bewußtlosigkeit. Tod. *Klinische Diagnose:* Erysipel, leukämische Lymphadenose.

b) Auszug aus dem Sektionsbefund (Nr. 922/35). Haut des Gesichts und des behaarten Kopfes geschwollen und blutreich, am Schnitt Ödem der Subcutis. In der Muskulatur des Nackens und Rückens mehrere bis zu haselnußgroße Abscesse. Ödem und Bindegewebsvermehrung in der Umgebung. An der Haut des Rumpfes und der Extremitäten zahlreiche petechiale Blutungen, an der Brust besonders dicht stehend. *Lymphdrüsen:* Die cervicalen, rechtsseitigen axillaren und inguinalen Drüsen recht stark vergrößert. Meist bilden sie eine Gruppe von etwa 6 bis zu haselnußgroßen, voneinander isolierbaren Knoten. Auf dem Schnitt weißgraue Färbung mit zum Teil starker blutiger Fleckung. Retroperitoneal ein etwa mannsfaustgroßes, neben der Aorta gelegenes Drüsenpaket, mesenteriale Drüsen nicht vergrößert. In die anthrakotischen Drüsen am Lungenhilus sind fleckige weiße Bezirke eingelagert. Die Lymphdrüsen der linken Achsel sind bedeutend stärker als rechts vergrößert, sie bilden ein etwa mannsfaustgroßes Paket. Sie sind miteinander verbacken, das umgebende Fettgewebe weißlich infiltriert. Auf der Schnittfläche die gleiche hämorrhagische Fleckung wie bei den übrigen Drüsen. *Herz:* Herzfleisch trüb und schlaff, beide Kammern erweitert. *Lungen:* Mäßig starkes Ödem, pneumomalacische Herde, beidseitige trockene Pleuritis, eitrige Bronchitis, Pleurablutungen. *Milz:* Auf 790 g Gewicht vergrößert. Kapsel glatt und gespannt, auf dem Schnitt keilförmige, feste, zentral aufgehellte Herde unter der Kapsel. Pulpa dunkelrot und ziemlich weich. Follikel stellenweise stark vergrößert, ebenso wie die Trabekel überall gut erkennbar. *Leber:* Auf 2655 g Gewicht vergrößert. Auf dem Schnitt

bis zu hirsekorngroße weißliche Infiltrate der *Glisson*schen Kapsel. Frischere Stauung. *Magendarmtrakt:* Lymphatischer Apparat nicht vergrößert. *Nieren:* 380 g Gewicht. Keine erkennbaren Infiltrate. Saftreiches, aufgelockertes Gewebe. Blutungen der Nierenbeckenschleimhaut. Subkapsulär gelegene Cysten. *Knochenmark:* Graurote Hyperplasie im ganzen Femurschaft und in den Wirbelkörpern.

c) Mikroskopischer Befund. Tumor der linken Achsel: Besteht aus mehreren rundlichen, unscharf begrenzten Knoten, die ineinander übergehen unter Durchwachsung des Fettgewebes. *Zellbild:* Die Zellgröße schwankt zwischen 4,0 und 5,6 μ, im Mittel 5,0 μ. Die Kerngestalt ist kugelig oder kurz oval, sehr wenig variabel, der Chromatingehalt stets reichlich. Das Protoplasma ist nur bei einem kleinen Teil der Zellen als schmalster sichelförmiger Saum erkennbar, der größte Teil derselben scheinbar nacktkernig. Das Reticulum ist gleichmäßig gebaut und etwas weitmaschig. An den größten im Schnitt getroffenen Knoten sind im Zentrum noch schattenhaft Reste der alten zerstörten Lymphdrüsenkapseln zu erkennen. Von hier aus drängen sich die Zellen weit in das benachbarte Binde- und Fettgewebe. Man sieht andere Knotenbildungen, welche keine Beziehungen zu Lymphdrüsen aufweisen und anscheinend aus infiltrierten Fettläppchen hervorgegangen sind. In manchen Teilen des Schnittes alte verschwielende Perilymphadenitis mäßigen Grades. Sonstige Achseldrüsen (cervical und aus der rechten Achsel): Bezüglich des Zellbildes der gleiche Aufbau wie in der linken Achsel. Lymphdrüsenstruktur verwischt, jedoch die Kapsel ringsum intakt. Nur hie und da von kleinen lockeren Lymphocytenhäufchen infiltriert. Das Reticulum vielleicht etwas dichter als in der Achsel. Fleckig verteilte Blutungen. *Milz:* Follikel sehr groß, zum Teil konfluierend, Pulpa stark aufgelockert und blutreich, mit vielen eingeschwemmten Lymphocyten. *Leber:* Starke lymphatische Infiltration der *Glisson*schen Scheiden, auch in den Capillaren reichlich Lymphocyten. Zellbild wie oben. *Knochenmark:* Das Fettmark fast völlig verdrängt, die Zellen sind stark überwiegend Lymphocyten, stellenweise kleine Gruppen leukopoetischer Zellen und von Megakaryocyten. Auffallend wenig Erythropoese. *Nieren:* Kleine lockere Rundzellinfiltrate der Rinde, zum Teil in der Nachbarschaft hyalinisierter Glomeruli, zum Teil perivasculär gelegen. Keine diffuse Durchsetzung.

d) Anatomische Diagnose. Rezidiviertes Erysipel des Gesichts und der behaarten Kopfhaut mit Übergreifen auf den Nacken und Entwicklung einer tiefgreifenden, zum Teil abszedierten Phlegmone dortselbst. Starkes toxisches Ödem von Leber und Nieren. Erschlaffung und Trübung des Herzmuskels mit Erweiterung beider Herzkammern. Akutes Lungenödem, Hirnödem. *Leukämische Lymphadenose:* Vollständige Durchsetzung aller Lymphknoten, mit Ausnahme der mesenterialen. Starke lymphatische Infiltration der Leber und Milz. Graurote Hyperplasie des Knochenmarks mit diffuser lymphatischer Infiltration. Mannsfaustgroße *Tumorbildung mit aggressivem Wachstum* im Bereich der linksseitigen Achsellymphknoten. Hämorrhagische Diathese: Blutungen der äußeren Körperhaut, der Lungenpleura, der Nierenbeckenschleimhaut. Mäßige allgemeine Anämie. Frische beidseitige fibrinöse Pleuritis, pneumomalacische Herde. Zeichen von Erbrechen. Strangförmige Pleuraverwachsungen rechts. Nierencysten.

e) Beurteilung. Bei einer typischen und voll entwickelten leukämischen Lymphadenose ist der Tod an den Folgen eines rezidivierten Erysipels eingetreten, dessen Verlauf durch die vorliegende Knochenmarkschädigung wahrscheinlich ungünstig beeinflußt wurde. Im Laufe der letzten 2 Lebensmonate ist im Gebiet der linken Achseldrüsen eine Tumorbildung zustande gekommen, die bereits klinisch aufgefallen ist. Anatomisch bietet sie das Bild des Lymphosarkoms, indem sie sich von der Drüsenschwellung der rechten Achsel durch folgende Züge unterscheidet:

größerer Umfang, paketartige Drüsenverschmelzung. Aggressivität des Wachstums. Der histologische Aufbau ist im wesentlichen der gleiche wie in den übrigen leukämischen Wucherungen, lediglich das Reticulum ist etwas weitmaschiger, was mit dem schnelleren Wachstum erklärt werden kann. Nach alledem handelt es sich um *eine auf dem Boden einer lymphatischen Leukämie entstandene umschriebene, tumorartige und aggressive Wucherung im Bereich der linken Achseldrüsen.*

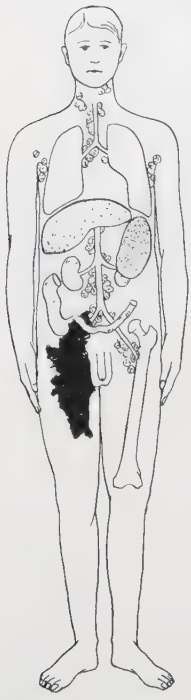

Abb. 14. Schematische Skizze des Falles 5. Erklärung s. Abb. 1.

Fall 5. 71jähriger Rentner (früher Metzger). *a) Aus der klinischen Vorgeschichte.* Die jetzige Erkrankung begann 1932 mit Schmerzen im rechten Unterbauch, die kolikartig in Hoden und Rücken ausstrahlten. Deswegen im September 1933 in poliklinischer Behandlung. Damals Gewichtsabnahme; starke symmetrische Drüsenschwellungen in beiden Leisten festzustellen. Frühjahr 1934 wegen ähnlicher Beschwerden einige Tage im Krankenhaus. Am 7. 1. 35 Aufnahme in die I. Medizinische Klinik. Seit 7 Wochen bestehen starke Schmerzanfälle am rechten Oberschenkel. Schlechter Kräfte- und Ernährungszustand. Kein Fieber. In der rechten Leiste eine faustgroße, nicht verschiebliche harte Geschwulst, über der die Haut bläulich verfärbt ist und sich frei verschieben läßt. Anschwellung des ganzen rechten Beines; am Oberschenkel 7 cm, am Unterschenkel 8 cm dicker als links. Die Drüsen der linken Leiste etwa walnußgroß. Weitere Lymphdrüsenschwellungen vor und hinter dem Kopfnicker, im Kieferwinkel, im Nacken und in beiden Achselhöhlen; im rechten Unterbauch ein gut faustgroßer Tumor zu tasten, Bauchdecken darüber verschieblich. *Herz:* Weiches systolisches Geräusch über der Spitze. *Milz:* Überragt den Rippenbogen um 3 Querfinger. *Röntgendurchleuchtung:* Tumorschatten in der Gegend der rechten Beckenschaufel und Leiste, keine Knochenveränderung daselbst. In der gesamten Körpermuskulatur verkalkte Parasiten, wahrscheinlich Cysticerken. *Blutbild:* 5 Mill. Rote, 55% Hämoglobin, 3200 Leukocyten, von 100 Zellen sind 6 Stabkernige, 52 Segmentkernige, 39 Lymphocyten, 3 Monocyten. *Rectaluntersuchung:* Knoten in der Schleimhaut zu fühlen, Verdacht auf Carcinom. 25. 1. 35. *Linke Leiste:* Drüsenkonglomerat etwa 7 cm lang, 2 cm breit. *Rechte Leiste:* Derber, wenig verschieblicher Tumor 10 + 16 cm. 26. 2. *Blutbild:* 3,75 Mill. Rote, 57% Hämoglobin, 4200 Leukocyten. Von 100 Zellen sind: 1 Eosinophile, 25 Stabkernige, 33 Segmentkernige, 39 Lymphocyten, 2 Monocyten. 10. 4. 35. Der Tumor der rechten Leiste hat deutlich an Größe zugenommen, starkes Ödem des rechten Beines und Scrotums. Sehr schlechter Allgemeinzustand. 23. 4. Tod. *Klinische Diagnose:* Rectumcarcinom mit ausgedehnter Metastasierung.

b) Auszug aus dem Sektionsbefund (448/35). Abgezehrter Greis. Kleinkindsgroßer, derber, grauroter Tumor unterhalb des rechten Leistenbandes in Zusammenhang mit einer vor der rechten Beckenschaufel, zum Teil im kleinen Becken gelegenen Geschwulst. Infiltrierendes Wachstum in die Umgebung und starke Einengung der rechten Vena iliaca. Das rechte Bein und das Scrotum durch Ödem stark vergrößert. Auf der linken Seite kleineres Paket verbackener Drüsen unterhalb des Leistenbandes. Sonstige Lymphdrüsen sämtlich bedeutend vergrößert.

besonders die retroperitonealen und iliacalen, aber nirgends miteinander verbacken. *Herz:* Anämie, braune Degeneration, Gallertatrophie des epikardialen Fettgewebes, Sklerose der Aorta und ihrer Klappen. In der rechten Kammerwand etwa linsengroße, harte, ovale Knötchen. *Lungen:* In der rechten Pleurahöhle 200 ccm klarer Erguß. In beiden Lungen Ödem, Emphysem, Bronchitis. *Halsorgane:* Vergrößerung der auf dem Schnitt grauroten Tonsillen und der Zungenbalgdrüsen. *Milz:* Auf 905 g vergrößert, hellrote Pulpa, Follikel deutlicher als gewöhnlich. *Leber:* Nicht vergrößert, mit freiem Auge keine Infiltrate zu erkennen. Zentralvenen erweitert, haselnußgroßer facettierter Gallenstein. Duodenum an die geschrumpfte Gallenblase herangezogen. Es besteht eine für den Finger durchgängige Kommunikation zwischen Gallenblasenlichtung und Zwölffingerdarm. *Nieren:* Mittelgroß, in der Rinde mäßig viele hellgelbe, unscharf begrenzte Knötchen von Linsen- bis Kirschkerngröße. *Magen:* Plumpe Faltenbildung und zahlreiche knotige gelbgraue Verdickungen der Schleimhaut, die sich bis in das Duodenum erstrecken. *Darm:* Oberer Dünndarm frei, dagegen Ileum und Colon dicht besetzt mit polypenartigen Verdickungen der Schleimhaut oder, besonders im Coecum, mit grobknotigen gelbgrauen, weichen Herden, die bis zu Apfelsinengröße erreichen. *Großes Netz:* Haselnuß- bis kirschgroße, graurote Knoten. *Knochenmark:* Gallertige Atrophie (leider nichts zur histologischen Untersuchung entnommen). *Muskulatur:* Zahlreiche harte, spindelige oder längsovale, weiß gefärbte Knötchen zwischen den Muskelfasern.

c) Mikroskopischer Befund. Tumor der rechten Leiste: In mehreren, ziemlich großen blockförmigen Stücken ist vom normalen Gewebe außer vereinzelten Fettzellen keine Spur mehr zu erkennen. *Zellbild:* Äußerst polymorph, die größten Zellen 8,4 μ, die kleinsten 3,6 μ groß, im Mittel 6,4 μ. Das Protoplasma ist in allen Zellen erkennbar, umgibt allerdings selten den ganzen Kern, sondern bildet meist eine einseitige sichelförmige Verbreiterung. Es ist gewöhnlich schmal. Die Kerngestalt ist recht variabel, neben wenigen kugeligen Kernen viele mit polygonartiger Abplattung, längsovale Formen, häufig auch zarte Einkerbungen. Der Chromatingehalt ist sehr wechselnd, fast stets sind die großen Zellen chromatinarm, die kleineren etwas dichter. Das Reticulum ist mäßig dicht und ziemlich gleichmäßig. Reticulumzellen nur ganz vereinzelt. Lymphdrüse aus der Achsel: Hinsichtlich des Zellbaues und der Entwicklung des Reticulums ganz der gleiche Aufbau wie im beschriebenen Tumor. Strukturen der Lymphdrüse sind nicht erhalten, nur die Kapsel ist meist intakt, von kleinsten extrakapsulären Infiltraten abgesehen. *Milz:* Zahlreiche, etwas große Follikel, die sich ziemlich scharf von der stark hyperämischen Pulpa abheben. In allen Teilen dichte Infiltration mit Lymphocyten, in den Follikeln vorwiegend kleine Formen. *Leber:* Nur in einem Teil der *Glisson*schen Felder findet man kleine rundliche Infiltrate mit den Zelltypen der schon beschriebenen Art. Stauungshyperämie. *Niere:* Im Schnitt viele kleine fleckförmige und ein größerer keilförmiger, subkapsulärer Herd. In ihrem Bereich gelegentlich hyaline Glomeruli zu sehen und meist atrophische Kanälchen. Knoten der Magen- und Darmschleimhaut: Mächtige Infiltrate der Schleimhaut mit diffuser Durchwachsung oder Atrophie derselben, meist unter Schonung der Muscularis propria.

d) Anatomische Diagnose. Chronische aleukämische Lymphadenose. Hochgradige lymphatische Infiltration aller Lymphdrüsen und der Milz, geringe solche der Leber. Platten- und knotenförmige Herde der Magendarmschleimhaut. Kleinknotige Herde der Nieren. Großes *Lymphosarkom* im Gebiet der rechten inguinalen und iliacalen Lymphdrüsen mit starker Einengung der rechten Vena iliaca ext. und Ödem des rechten Beines und des Scrotums. Gallertatrophie des Knochenmarks und des epikardialen Fettgewebes. Ältere Cysticerkose des Herzens und der quergestreiften Muskulatur. Anämie und braune Degeneration des Myokards. Verwachsungen und Sklerose der Aortenklappen. Coronarsklerose. Emphysem, Ödem

der Lungen. Bronchitis. Fistel der geschrumpften Gallenblase zum Duodenum. Einzelner facettierter Gallenstein. Nekrose mit Hämosiderose. Starke Zottenmelanose des Dünndarms.

e) Beurteilung. Eine chronische aleukämische Lymphadenose zeigt eine etwas ungleichmäßige Verteilung der infiltrativen Prozesse in den Organen. Stark befallen sind die Lymphdrüsen, Milz, Magendarmschleimhaut und Tonsillen. Wenig und ungleichmäßig verändert ist die Leber, das Knochenmark anscheinend freigeblieben. In der Niere an Stelle der sonst üblichen diffusen oder grobknotigen Infiltration kleinknotige Herde. Ein leukämisches Blutbild ist auch im terminalen Stadium nicht aufgetreten. Im Vordergrund des klinischen Bildes stand die Drüsenschwellung in der rechten Leiste. Jedoch begann, was für die Auffassung des ganzen Falles entscheidend ist, das Leiden mit einer symmetrischen Lymphdrüsenveränderung. Offenbar hat durch schnelles Wachstum die Geschwulstbildung der rechten Leiste schnell die einfache leukämische Infiltration der linken Seite überholt und dann zum Bilde eines lokalen malignen Tumors mit Gefäßeinengung und ausgiebigem Übergreifen auf die benachbarten Gewebe geführt. Die Beziehung der Lymphosarkombildung in der rechten Leiste zur aleukämischen Systemerkrankung kann auf Grund der Vorgeschichte nur so gedeutet werden, daß es sich um *eine umschriebene maligne Tumorbildung auf dem Boden der Lymphadenose* gehandelt hat. Dabei ist das histologische Bild, insbesondere der feinere Zellbau des Lymphosarkoms und der systemartigen Infiltrate, völlig gleichartig. Das Zellbild ist ausgesprochen polymorph und großzellig.

Fall 6. 58jähriger Reichsbahnsekretär. *a) Aus dem klinischen Verlauf:* 1897 Lues, mit Quecksilber behandelt. 1927 Drüsenschwellungen, 90000 Leukocyten im Blut, lymphatische Leukämie festgestellt. Mehrfache Bestrahlungen; Abfall der Leukocyten auf 70000, dann auf 30000. September 1934 wegen Atemnot und Husten Thoraxdurchleuchtung. Dabei große Verschattung im Mediastinum festgestellt. 147000 Leukocyten, davon 97% Lymphocyten. Durch Röntgenbestrahlung Rückgang der Drüsenschwellung. Im März, Juli und Oktober 1935 je eine Bestrahlungsserie. Schlechtes Befinden. 3. 12. 35 Aufnahme in die II. Medizinische Klinik. *Befund:* Allgemeine Drüsenschwellungen. Auf dem Hinterhaupt teigige Schwellung. In den Oberlidern leukämische Infiltrate. Allgemeine Blässe. *Blutbild:* 1 Mill. Rote, 26% Hämoglobin, 140000 Leukocyten. Im Differentialbild 79 Lymphocyten, 8 Lymphoblasten, 7 Segmentkernige, 5 Monocyten, 1 Eosinophiler. 6.—20. 12. 35 trotz mehrfacher Bluttransfusionen Befinden nicht gebessert. Blutbild am 20. 12. 2,83 Mill. Rote, 45% Hämoglobin. 7. 1. 36 Blutbild: 2,3 Mill. Rote, 33% Hämoglobin, 44000 Leukocyten, davon 91% Lymphocyten, 6% Stab-, 3% Segmentkernige. Weitere Bluttransfusionen. 10. 1. 36 Tod. *Klinische Diagnose:* Chronische lymphatische Leukämie.

b) Aus dem makroskopischen Sektionsbefund (39/36): Mittelgroßer, nicht kachektischer, älterer Mann. Gering entwickelte Muskulatur. Petechien der Brusthaut. Allgemeine Blässe der Organe. Starke Vergrößerung aller Lymphdrüsengruppen, welche zum Teil große Pakete voneinander trennbarer haselnußgroßer Knoten bilden. Jedoch im Dünndarmmesenterium und retroperitoneal Entwicklung mächtiger Tumoren aus verbackenen Drüsen, sarkomartigem homogenem, grauweißem Gewebe und durchwachsenem Fettgewebe. Gleichartige Massen mauern das kleine Becken aus und sind an der linken Beckenschaufel zu finden. Starke

Verdrängung des Darms nach rechts und vorne durch diese Pakete. Die linke Pleurahöhle ausgegossen von einer starken, gleichmäßigen, etwa 2—3 cm breiten Verdickung der Pleura aus recht weichem, grauweißem Gewebe. Auf der rechten Seite frische fibrinöse Pleuritis. *Herz:* Anämie und Trübung. Rechte Kammer erweitert. *Lungen:* Rechts frische Bronchopneumonie, akute Blähung, Ödem, Bronchitis. *Milz:* Auf 840 g Gewicht vergrößert. Dicht aussehende, dunkelblaurote Pulpa. Konsistenz eher vermehrt. Follikel spärlich, gut begrenzt, kaum vergrößert. *Leber:* Auf 2,885 g Gewicht vergrößert. Zahlreiche weiße, kleinknotige Infiltrate der *Glisson*schen Felder. Frischere Stauung. Cholelithiasis. *Magen:* Vereinzelte kleinfingernagelgroße Schleimhautinfiltrate. Lymphatischer Apparat des Darms unauffällig. *Nieren:* Blaß und trüb, nicht wesentlich vergrößert, Infiltrate nicht erkennbar. Blutungen im linken Nierenbecken. *Knochen:* An allen daraufhin untersuchten Knochen plattenartige oder ganz gleichmäßige Beläge, bzw. Durchetzungen des Periosts. Sie sind stark ausgeprägt an den Rippen, der Wirbelsäule, den Beckenknochen und den langen Röhrenknochen. Ventral von der Wirbelsäule gehen die Herde ohne erkennbare Grenze in das schon beschriebene tumorartige Gewebe des Retroperitoneum über. Andererseits greifen sie an mehreren Stellen, so besonders den Intercostal- und Schultermuskeln und am Musculus Psoas auf die quergestreifte Muskulatur über, welche sie in breiten Zügen durchwachsen. An der Außenseite des Schädels ein größerer handtellergroßer, halbkugelig vorgewölbter Knoten medial über den Scheitelbeinen und ein ebensolcher kleinerer weiter frontalwärts. Auf dem Schnitt zeigen sie die gleiche grauweiße Farbe und weiche Konsistenz wie die mehrfach beschriebenen Tumorbildungen. Knochendefekte sind im Gebiet der parostalen Wucherungen nicht nachzuweisen. Das Knochenmark der Röhrenknochen ist grauweiß. Das Fettmark völlig verdrängt, von kleinen Blutungen durchsetzt. In den spongiösen Knochen blaßrotes Mark, das nur stellenweise grau getönt ist. In der Dura mater neben frischer, gering entwickelter hämorrhagischer Pachymeningitis auffällige Wandverdickung der Sinus und der ihnen benachbarten Durateile durch graue, etwas sulzige Massen. Am Confluens sinuum sind dieselben offenbar in die Lichtung eingebrochen und haben hier zur Anlagerung roter Thromben geführt.

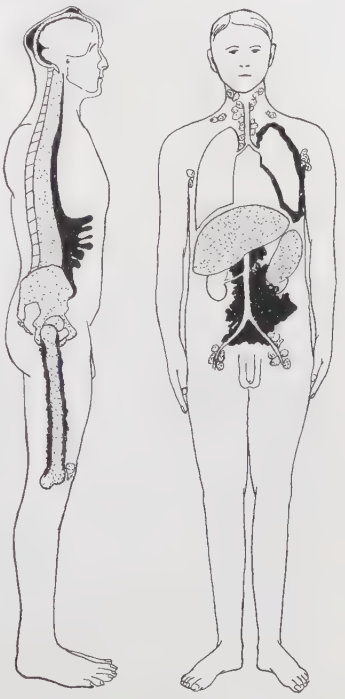

Abb. 15. Schematische Darstellung des Falles 6. Erklärung s. Abb. 1.

c) Mikroskopischer Befund. Zellbild der tumorartigen Wucherungen (Schädeldach retroperitoneal): Sehr uniformes Zellbild, die kleinsten Zellen im Durchmesser 4,4, die größten 6,4 μ. Mittlere Zellgröße 4,8 μ. Nur bei etwa $^1/_4$ der Zellen ist Protoplasma als schmalster, oft ringförmiger Rand erkennbar. Die Kerngestalt ist sehr gleichmäßig, fast stets rund. Chromatingehalt ziemlich reichlich, nach Art der Lymphocyten. *Leber:* Die *Glisson*schen Felder durch lymphocytäre Infiltration stark vergrößert, außerdem vermehrte Lymphocyten in den Capillaren. Die Infiltratzellen ergeben bei Messungen völlige Übereinstimmung der Größenmaße mit den Tumorzellen und sind auch im Bau identisch. *Milz:* Die Follikel setzen

sich von der Pulpa nur unscharf dadurch ab, daß sie einen geringeren Blutgehalt haben. Im übrigen ist das ganze Milzgewebe gleichmäßig stark mit den beschriebenen kleinen, protoplasmaarmen kleinen Lymphocyten infiltriert. *Knochenmark:* Im Mark des Femurschaftes reine Lymphocytenwucherung mit kleinsten Blutungen. Fettgewebe völlig geschwunden. Auch im Wirbelkörper Mark stark vorwiegend aus Lymphocyten zusammengesetzt, nur vereinzelte myeloische Elemente. *Achsellymphknoten:* Struktur völlig verwischt durch diffuse Durchsetzung mit Lymphocyten, das Reticulum gleichmäßig, im ganzen spärlich. Kapsel meist intakt, an manchen Stellen schmale lockere Infiltration, nirgends breite Durchbrüche. *Bifurkationsdrüsen:* Innerhalb der Knoten der gleiche Aufbau wie am Achsellymphknoten, jedoch die Kapsel meist breit durchbrochen und nur schattenhaft zu

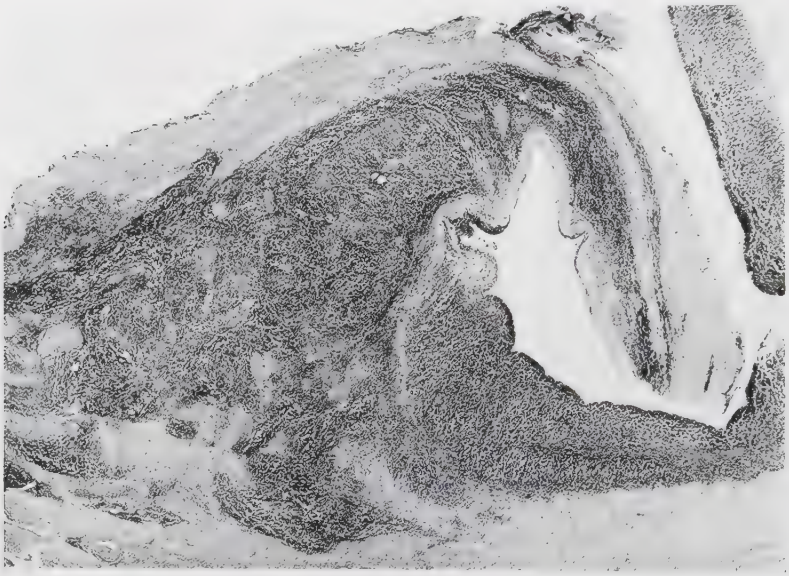

Abb. 16. Dura mater und Längsblutleiter (Fall 6); Vergr. 11fach. Lymphatische Infiltration der Dura. Einbruch der Wucherungen in die Lichtung des Längsblutleiters.

erkennen. Retroperitonealer und mesenterialer Tumor: Reines Tumorgewebe vom oben beschriebenen Zellbild, als Reste normaler Struktur nur vereinzelte Fettzellen. *Periostale Wucherungen* (Rippe): Das Mark der Rippen vollständig von Lymphocytenwucherungen ausgefüllt. Keine Veränderungen an der Knochenstruktur erkennbar. Mit den Gefäßlücken verlassen schmale straßenförmig angeordnete Lymphocytenwucherungen das Mark und durchsetzen von hier aus das Periost mit diffuser Aufsplitterung desselben, greifen auf das Fettgewebe, die Nervenscheiden und die quergestreifte Muskulatur über. *Muskulatur:* Im Musculus Psoas stärkste Durchwachsung durch Lymphocyten, einfache Atrophie der Muskelfasern, nur ausnahmsweise vakuolige Degeneration von Fasern. *Pleura der linken Lunge:* Massive Wucherung der mehrfach beschriebenen Art, etwas unscharfe Grenze gegen das Lungengewebe. Vereinzelte perivasculär gelegene Lymphocytenherde in der Lunge (Fortschreiten auf dem Lymphwege?). *Dura mater:* Verbreitert durch grob- und feinfleckige lymphatische Infiltrate, welche an mehreren Stellen in die Lichtung der Sinus einwachsen und hier entweder geschlossene polsterartige Verdickungen

der Intima bilden (Abb. 16) oder unter inniger Vermischung mit roten Thromben zum Gefäßverschluß führen. *Nieren:* Keine Infiltrate.

d) Anatomische Diagnose. Chronische leukämische Lymphadenose. Vollständige Durchsetzung mit Vergrößerung aller Lymphdrüsengruppen, hochgradige lymphatische Infiltration der vergrößerten Leber und Milz, sowie des Knochenmarks, kleine Schleimhautinfiltrate des Magens. *Parostale Infiltration* an allen Knochen mit Übergreifen auf die benachbarte Muskulatur, insbesondere den Musculus Psoas und die Intercostalmuskeln. Entwicklung größerer tumorartiger Herde an der Außenseite der Scheitelbeine. Lymphatische Durchsetzung der Dura mater mit *Einbruch der Wucherung in den Sinus longitudinalis* und Thrombose dortselbst. *Tumorartiges aggressives Wachstum* im Bereich der Mesenterialdrüsen, des Retroperitoneums und der linken Beckenschäufel mit starker Vordrängung des Bauchfells. Tumorartige Durchsetzung der linken Pleura. Pachymeningitis haemorrhagica. Blutungen der Haut und Nierenbeckenschleimhaut. Allgemeine Anämie. Anämische Degeneration des Myokards. Lungenödem. Beginnende Pneumonie im rechten Oberlappen. Cholelithiasis.

e) Beurteilung. Eine chronische leukämische Lymphadenose führt 8 Jahre nach der Erkennung des Leidens zum Tod und geht mit den typischen Veränderungen der Organe einher. Bei der Sektion werden ausgedehnte tumorartige Bildungen gefunden, welche die Umgebung der Knochen, die Dura mater mit Sinus, das Mesenterium und Retroperitoneum, sowie die Muskulatur betreffen. Aus der näher geschilderten Wachstumsart geht die Bösartigkeit dieser aggressiven Wucherungen hervor. Dabei ist der histologische Bau ganz der gleiche wie bei den einfach leukämischen Veränderungen, kleinzellig. Nach den klinischen Beobachtungen sind Rückschlüsse auf die Entstehungszeit der tumorartigen Bildungen nur bei den Herden an der Außenseite des Schädels möglich, welche erst 5 Wochen vor dem Tod beobachtet wurden. Im übrigen erlaubt der anatomische Befund der ausgesprochenen Multiplizität der Tumorbildungen den sicheren Rückschluß darauf, daß sie auf dem Boden der Systemerkrankung entstanden sind und daß nicht der umgekehrte Hergang in Frage kommt. Es handelt sich also um *eine chronische lymphatische Leukämie mit ausgebreiteten und weit verstreuten tumorartigen, maligne wachsenden Neubildungen.*

Fall 7. 6jähriger Junge. *a) Aus dem klinischen Verlauf:* Familienanamnese belanglos. In jedem Winter starker Husten. 1934 Polypen der Nase entfernt. Während des ganzen Jahres Husten, der immer heftiger wurde. 11.—23. 12. 35 Anfälle von Atemnot, welche sich allnächtlich wiederholen. 31. 12. 35 Krankenhausaufnahme: Sehr mäßiger Ernährungs- und Kräftezustand, Einflußstauung am Hals, starke Venenzeichnung an Bauch und Brust. Keine Drüsen palpabel. Kein Milz- oder Lebertumor. Über dem rechten Thorax ausgedehnte Dämpfung. *Röntgenologisch:* Maligner Mediastinaltumor und rechtsseitiger Pleuraerguß. *Blutbild:* 4,72 Rote, 80% Hämoglobin, 9300 Leukocyten, von 100 Zellen sind 4 Eosinophile, 1 Basophiler, 1 Jugendform, 8 Stab-, 59 Segmentkernige, 26 Lymphocyten, 1 Monocyt. 7. 1. 36 Wegen der starken Erstickungsanfälle Verlegung in die Chirurgische Klinik der Charité zur eventuellen Sternumspaltung. Trotz wiederholter Punktionen besteht noch ein Erguß der rechten Pleurahöhle. Tiefstand der Leber. Keine Drüsenschwellung. 8. 1. Beginn der Behandlung mit Röntgentiefenbestrahlung. Schnelle Besserung der Erstickungsanfälle. 14. 1. 36 zweite Bestrahlung, Gewichts-

zunahme und subjektive Besserung. 3. 2. 36 *röntgenologisch:* Großer Flüssigkeitserguß rechts mit Verdrängung des Herzens nach links. 10. 2. 36 „Seit einigen Tagen unter beiden Kieferwinkeln am Hals flache, derbe Drüsenpakete zu tasten, die nicht schmerzhaft sind". 12. 2. seit 3 Tagen vorübergehender Temperaturanstieg. 20. 2. 36 „Halsdrüsenpakete nehmen an Größe rapid zu". Neuer Temperaturanstieg, schlechter Allgemeinzustand. Entleerung von 650 ccm hämorrhagischen Ergusses aus der rechten Brusthöhle. Atmung vorübergehend freier. 27. 2. erneute Entleerung von 800 ccm blutigen Ergusses. Zunehmender Verfall. 1. 3. die Drüsenschwellungen haben weiter zugenommen. 2. 3. 36 Tod. *Klinische Diagnose:* Maligner Mediastinaltumor.

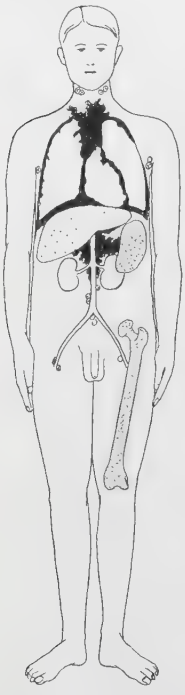

Abb. 17. Schematische Skizze des Falles 7. Erklärung s. Abb. 1.

b) Auszug aus dem makroskopischen Sektionsbefund (311/36). Stark abgemagerter Junge. Pigmentierung in einem quadratischen Bezirk über dem oberen Teil des Sternums (Bestrahlungsfolge). Rechte Thoraxhälfte deutlich aufgetrieben. In der rechten Brusthöhle etwa 420 ccm stark blutiger Erguß. Mäßiger fibrinöser Belag der ganzen rechten Pleura, geringerer der linken. Das vordere Mediastinum in großer Ausdehnung durch ein glasig-grauweißliches, sehr derbes Gewebe verhärtet, welches von der Vorderseite des Herzbeutels auf die Herzbeutelseite der Pleura, auf beide Zwerchfellhälften und von hier aus auf die rechte Pleura costalis übergreift. Dabei sind die Veränderungen rechts stärker als links. Auch die Zwerchfellschenkel neben der Aorta hochgradig durchwachsen. Von hier aus erstreckt sich die Wucherung in die Umgebung beider Nebennieren. Im vorderen Mediastinum sieht man auf dem Schnitt mehrere etwa haselnußgroße, fleckig gelbliche, ziemlich scharf abgesetzte Knoten, die von einem grauweißlichen, glasigen, ziemlich derben Gewebe umgeben sind. Die linke Vena jugularis ist durch einen grauroten, etwa 6 cm langen Blutpfropf verschlossen. *Lymphdrüsen:* Alle Lymphdrüsengruppen außer den mesenterialen sind auf dem Schnitt ein wenig vergrößert, sie sehen graurötlich aus, ihre Substanz ist feucht und quellend. Die beiderseitigen Kieferwinkeldrüsen auffällig groß. *Herz:* Der Muskel ist fast völlig blutleer, die rechte Kammerwand gelblich gefleckt. Kammern erweitert, die darin enthaltene Speckhaut weißlich-glasig. Zahlreiche epikardiale Blutungen. *Lungen:* Starkes Ödem. Blutungen in die Alveolen und den Pleuren, Blähung der linken, Kollaps der rechten Lunge. Tonsillen auffallend groß. *Milz:* Vergrößert auf 145 g, Schnitt graurot, ein wenig quellend, nicht abstreifbar, Follikel eben zu ahnen. *Leber:* Wiegt 820 g, das Gewebe gelblich in den Läppchenzentren, feucht. Keine Infiltrate der *Glisson*schen Scheiden zu sehen. *Nieren:* Anämisch, Rinde gelb gefärbt. *Magendarm:* Lymphatischer Apparat unauffällig, hyperämischer Saum an den Follikeln des Mastdarms. Zwei etwa erbsgroße mißfarbene, leicht erhabene Schleimhautbezirke im Coecum, die sich scharf gegen die normale Schleimhaut absetzen. *Knochenmark:* In den spongiösen Knochen graurot, ziemlich fest, im Schenkelschaft gallertig mit grauweißlichem Schimmer. *Hoden:* Zahlreiche punktförmige Blutungen. *Dura mater:* Einige kleine Blutungen der Innenseite.

c) Mikroskopischer Befund. Mediastinaltumor: Den gelbgefärbten Herden entsprechen Nekrosen, welche lockere Durchsetzung mit Kerntrümmern zeigen und am Rand verfettet sind. In der Nachbarschaft starke Verschwielung. Der zellige Aufbau ist am deutlichsten in den durchwachsenen Zwerchfellpartien und in der

Umgebung der Nebennieren festzustellen. Die Zellen zeigen eine weitgehende Polymorphie, sie schwanken in der Größe zwischen 4,4 und 8,4 μ, im Mittel messen sie 6,0 μ. Die Kerne sind rund oder kurzoval, nur selten etwas gekerbt, der Chromatingehalt ist ungleichmäßig, in den großen mittelstark, in den kleinen Zellen reichlich. Das Protoplasma sehr spärlich, meist zipfelförmig, an beiden Polen der kurzovalen Kerne angeordnet. Die Variabilität der Kerngestalt ist wenig ausgesprochen, jedoch bedeutend hinsichtlich der Kerngröße. Das Tumorgewebe durchsetzt das Zwerchfell in großer Ausdehnung und drängt dabei die Muskelfasern weit auseinander. Auch in der Umgebung der Nebennieren hemmungslose Durchwachsung von Fett und Bindegewebe. Im parietalen Perikard fällt außer der

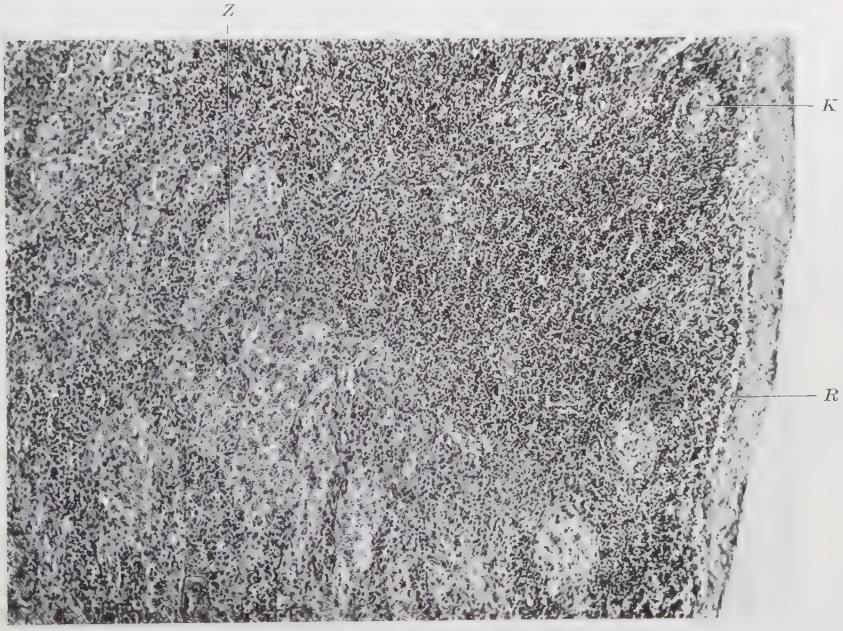

Abb. 18. Lymphknoten (Fall 7); Vergr. 100fach. Beginnende lymphatische Durchsetzung unter Erhaltung der Keimzentren (*K*), des Randsinus (*R*) und der meisten zentralen Sinus (*Z*).

diffusen Zelldurchsetzung die starke Vermehrung des zum Teil hyalinisierten Bindegewebes auf. *Rechte Lunge:* Die Pleura der rechten Lunge ist stark mit Tumorzellen infiltriert, an der Außenseite ein blutig-fibrinöser Belag. Die Infiltrate erstrecken sich längs der Septen und in der Nachbarschaft von Gefäßen in das Lungengewebe hinein. Die perivasculären Infiltrate werden noch in weiter Entfernung von der Pleura angetroffen. Chronisches Ödem und Blutungen in die Alveolen. Die Alveolarwände zum Teil recht zellreich, die Tumornatur der vermehrten Zellen jedoch nicht sicher. *Linke Lunge:* Keine Infiltration der Pleura oder der Septen. Alveolarwände zum Teil gleichfalls auffallend breit und zellreich. Blutungen und Ödem. *Lymphdrüsen:* Es werden Lymphdrüsen verschiedener Regionen untersucht und dabei Befunde erhoben, die einer getrennten Besprechung bedürfen.

1. Die Struktur des Lymphknotens kann völlig erhalten sein. In diesen Drüsen sind die Follikel und Keimzentren zum Teil, die Sinus und Markstränge überall gut erkennbar, die Kapsel ist nicht durchwuchert (Abb. 18). Die zentralen Sinus

sind häufig mit Erythrocyten gefüllt (Blutung?), die Randsinus meist leer und klaffend. An den Marksträngen fällt eine mäßige Verbreiterung durch dichte Durchsetzung mit lymphocytenähnlichen Elementen auf.

2. An anderen Lymphknoten ist die Struktur bereits stark verändert. Die Follikel sind durch dichte Lymphzellwucherungen ersetzt, die Markstränge stark verbreitert und abgerundet, prall mit Zellen gefüllt, dadurch sind die Sinus bedeutend eingeengt, zum Teil auch unkenntlich geworden. Immerhin ist die Entwicklung des Prozesses aus einer zelligen Durchsetzung der Markstränge in den

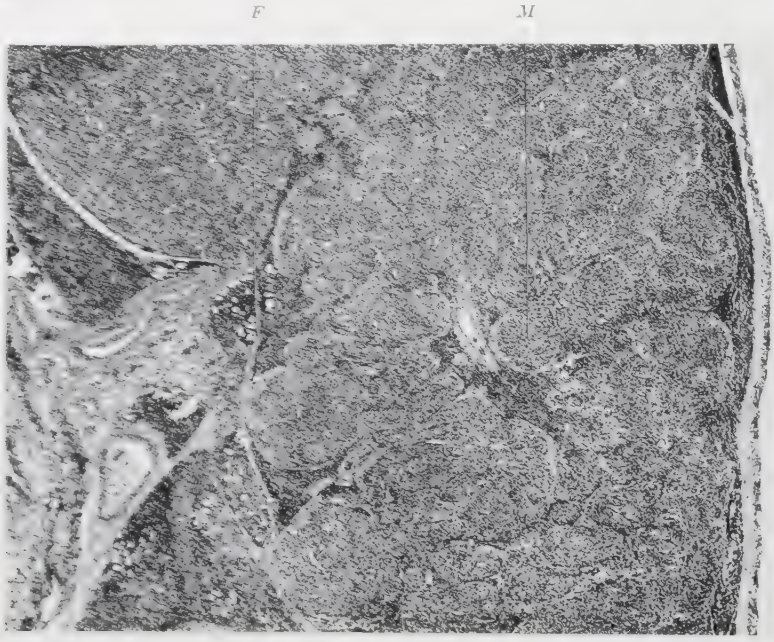

Abb. 19. Lymphdrüse des Falles 7. Vergr. 20fach. Weiter vorgeschrittene leukämische Infiltration, Markstränge (*M*) noch als knotig aufgetriebene, zum Teil schon konfluierende Gebilde erkennbar. Sinus im Zentrum zum Teil noch erhalten, beginnende lymphatische Durchsetzung des Hilusfettgewebes (*F*). Man beachte den Unterschied des hier noch knolligen Aufbaues gegen die diffuse Infiltration einer voll entwickelten lymphatischen Infiltration.

Präparaten durch die eigentümlich rundliche knotige Anordnung der Infiltration noch gut erkennbar (Abb. 19). Die lymphocytäre Infiltration hat auf das Fett und Bindegewebe der Sinus übergegriffen, die Kapsel ist nicht durchbrochen, in den Blutgefäßen sieht man ein stark lymphocytenhaltiges Blut.

3. An den Kieferwinkeldrüsen sind die Veränderungen am weitesten vorgeschritten. Die eigentliche Lymphdrüsenstruktur ist völlig unkenntlich geworden, das Gewebe wird gleichförmig durchsetzt von lymphocytären Elementen, welche den gleichen Bau wie die Zellen des mediastinalen Tumors haben. Die Kapsel ist meist intakt, das Gesamtbild entspricht einer typischen Lymphadenose.

Die beschriebenen Lymphdrüsenveränderungen lassen sich im Sinn einer Entwicklungsreihe deuten. Die beginnende Durchsetzung führt zu dem unter 1. geschilderten Bild, dessen weitere Entwicklung zu 2. führt und schließlich bei voller Entwicklung der Veränderung am Kieferwinkel als typische Lymphadenose in

Erscheinung tritt. *Leber:* In allen *Glisson*schen Feldern eine geringfügige aber stets deutliche lymphocytäre Infiltration. Das Blut der Lebercapillaren enthält massenhaft Lymphocyten. *Milz:* Die Follikel sind klein und gering an Zahl, die Pulpa ist mit reichlichen Lymphocyten überschwemmt, häufige Mitosen. *Knochenmark* (aus dem Sternum): Fast ausschließlich zusammengesetzt aus diffus infiltrierend wachsenden Lymphocyten, nur vereinzelt sind Megakaryocyten oder andere Knochenmarkselemente nachweisbar. *Hoden:* Zahlreiche Blutungen, keine Infiltrate. *V. jugularis dextra:* Blande, weitgehend organisierte Thrombose. *Tonsillen:* Einfache Hyperplasie. *Dickdarm:* Schleimhautnekrose ohne wesentliche entzündliche Reaktion. *Niere und Herzmuskel:* Keine Infiltrate.

d) Diagnose. *Lymphosarkom* des vorderen Mediastinums mit knotiger, vielleicht durch Bestrahlung bedingter zentraler Nekrose, kontinuierliche Ausbreitung in beide Pleurahöhlen, besonders die rechte mit diffuser Infiltration der pulmonalen, weniger der costalen Pleura und stark hämorrhagischem Erguß (520 ccm) daselbst. Durchwachsung des Zwerchfells und des retroperitonealen Zellgewebes an der Bauchaorta und in der Umgebung beider Nebennieren. *Lymphadenose* (wahrscheinlich leukämisch) mit hochgradiger diffuser Infiltration des Knochenmarks, der vergrößerten Milz, sowie geringer Durchsetzung der *Glisson*schen Scheiden der Leber. Beginnende lymphatische Infiltration der Lymphdrüsen. Blande in Organisation begriffene Thrombose der rechten V. jugularis. Schwere chronische Anämie und Abzehrung. Verfettung der Leber, des Herzmuskels und der Nieren. *Hämorrhagische Diathese:* Blutungen des Epikards, der Pleuren und beider Hoden. Schleimhautnekrosen im Coecum, Hyperplasie der Tonsillen.

e) Beurteilung. Etwa 2 Jahre vor dem Tode beginnen bei einem 6jährigen Jungen die langsam zunehmenden Symptome eines mediastinalen Lymphosarkoms. Noch 2 Monate vor dem Tode werden bei der klinischen Untersuchung weder im Blutbild noch in Form von Milz- oder Lymphdrüsenschwellungen Anhaltspunkte für die Bestehung einer Systemerkrankung gewonnen. Erst etwa 3 Wochen vor dem Tod treten als Zeichen der Systemerkrankung schnell zunehmende Drüsenschwellungen auf. Blutuntersuchungen liegen aus dieser Zeit nicht mehr vor.

Die Autopsie ergab als Hauptleiden ein typisches mediastinales Lymphosarkom, welches auf Grund der starken schwieligen Umwandlung, der Weiterausbreitung und des Bestehens einer alten Stauungsthrombose als ein Leiden angesehen werden muß, das bereits lange Zeit besteht. Außerdem wurden an Milz und Knochenmark ausgesprochene, in der Leber geringfügige Veränderungen im Sinne einer Systemerkrankung festgestellt. Das intravasale Blut enthielt überall massenhaft Lymphocyten, so daß angenommen werden darf, daß terminal ein leukämisches Blutbild bestanden hat. Die Veränderungen der Lymphdrüsen sind von verschieden starker Entwicklung und durchweg als frisch zu bezeichnen. Die stärkste Entwicklung hat die Lymphadenose im Bereich der Kieferwinkeldrüsen genommen, wo auch klinisch ihr Auftreten und schnelles Fortschreiten in den letzten Wochen beobachtet wurde. Nach dem ganzen Bild ist die Lymphadenose der Organe als frische Veränderung und als bedeutend jünger anzusehen als der Prozeß im Mediastinum.

Im Zellbild ist der Prozeß überall einheitlich. Die dadurch gegebene Zusammengehörigkeit der Prozesse kann durch folgende Beziehungen des Tumors zur Leukämie zustande gekommen sein:

1. Zufällige Kombination zweier verschiedener Leiden; dagegen spricht die relative Seltenheit beider Erkrankungen und die völlige Gleichheit des zelligen Aufbaues der Wucherungen.

2. Entstehung des Sarkoms auf dem Boden der Lymphadenose. Diese Annahme läßt sich mit der Anamnese nicht in Übereinstimmung bringen, nach welcher das Sarkom des Mediastinums jahrelang bestanden hat, während die Zeichen der Systemerkrankung nur einige Wochen alt sind. Ferner ist damit der anatomische Befund nicht vereinbar, welcher einerseits sehr langen Bestand des Mediastinaltumors und andererseits eine frische, noch in Entwicklung begriffene Lymphadenose ergeben hat.

3. Entstehung der Lymphadenose durch metastatische, diffus infiltrierende Ausbreitung des Sarkoms in den Organen. Auf diese Art lassen sich die angegebenen zeitlichen und anatomischen Verhältnisse verstehen. Das ausgesprochen chronische Leiden des mediastinalen Lymphosarkoms würde bei solcher Auffassung des Falles zur hämatogenen Durchsetzung des Knochenmarks und der Milz geführt haben, der Hergang dieses Prozesses am Bild der Leber- und Lymphdrüsenveränderungen noch anatomisch nachweisbar sein.

Die kritische Würdigung des gleichzeitigen Bestehens von Lymphosarkom und Lymphadenose führt also im vorliegenden Fall zu der Auffassung, daß *die systemartigen Organveränderungen metastatisch auf dem Boden des mediastinalen Tumors entstanden* sind.

Fall 8. 45jähriger Kaufmann. *a) Aus der klinischen Vorgeschichte:* Seit dem 5. Lebensjahr Heuschnupfen, seit dem 18. Lebensjahr doppelter Leistenbruch. Beim Militär wegen Krampfadern nur garnisondienstfähig. Die jetzige Erkrankung begann vor einem Jahr mit Druckgefühl im Hals, der wie zugeschnürt war. Trockener Hustenreiz. Februar 1935 Anschwellung des Gesichts, Blutandrang zum Kopf. Wegen Verdacht auf Struma mit Jod behandelt. Auf Grund pos. Wa.R. dem Patient Salvarsankur vorgeschlagen, dieselbe wurde jedoch abgelehnt. 23. 8. 35 Aufnahme in die Chirurgische Klinik. *Befund:* Guter Körper- und Ernährungszustand. „Ängstlicher Gesichtsausdruck, starker Stridor. Stauung der ganzen oberen Körperhälfte. Enorm starke Venenzeichnung der vorderen Brustkorbpartie. Weichteilschwellung im Bereich der Supraclaviculargruben. Rechts über dem Sternoclaviculargelenk ist ein harter, nach unten nicht abgrenzbarer Tumor tastbar. Rechts und links handbreit neben dem Sternum absolute Dämpfung bis herunter zur Herzgrenze." (Im Krankenblatt keine Erwähnung von Drüsenschwellungen, Milzvergrößerung oder Blutbefund.) Leber nicht vergrößert. Beidseitige Leistenbrüche, Krampfadern der Unterschenkel. *Röntgenologisch:* Mediastinaltumor, wahrscheinlich Carcinom. 28. 8. 35 Sternumspaltung, danach Erleichterung beim Atmen. 2. 9. Thrombose am rechten Unterschenkel. 7. 9. gute Wundheilung. Thrombose des stark angeschwollenen rechten Armes. 10. 9. wieder Atemnot, Fieber. 17. 9. plötzlicher kollapsartiger Zustand. Ansteigen von Pulsfrequenz und Temperatur, starke Atemnot. Somnolenz. Versagen des Kreislaufs, Tod.

b) Aus dem Sektionsbefund (1041/35): Abgemagerter Mann, Zustand nach Sternumspaltung. Fistelnde Eiterung der Vereinigungsstelle des Kragenschnittes

mit einem über dem Sternum verlaufenden Medianschnitt. Ödeme beider Arme. Das ganze vordere Mediastinum erfüllt von einer mächtigen festen grauen Geschwulstmasse, die überall in die Umgebung durchgewachsen ist. Obere Thoraxapertur vollständig ausgefüllt, in den Supraclaviculargruben Übergreifen auf die dortliegende Muskulatur, neben dem Sternum Eindringen in die Zwischenrippenräume. Flächenhafte Verbackung der medialen Oberlappenteile beider Lungen mit der Geschwulst. An den Lymphknoten der Bifurkation kleine graue Herde in den Randpartien, paratracheale Knoten nicht mehr darstellbar. Die Trachea säbelscheidenförmig zusammengedrückt. Einbruch der Geschwulstmassen unter die Schleimhaut der Trachea mit Bildung linsengroßer prominierender Knoten, Schilddrüsenkapsel an den unteren Polen von Tumor durchbrochen, der mit ziemlich scharfer Grenze gegen das Schilddrüsengewebe vorwächst. Die obere Hohlvene ist überall stark komprimiert und zeigt recht ausgiebige Durchwachsung der Wand. Alle Halsgefäße sind eingeengt; in der rechten V. jugularis int. ein rotgrauer, der Wand festanhaftender Pfropf. Thrombotischer Verschluß der beidseitigen Armvenen. *Herz:* Flächenhafte Verklebungen, Fibrinauflagerung und Verschwielung der Herzbeutelblätter. Das ausgeschöpfte Herzblut zeigt nach dem Sedimentieren im Zylinder eine breite, über den Erythrocyten gelegene trüb-graue, fast eiterähnliche Schicht. Der Ausstrich aus dieser Schicht zeigt mikroskopisch ausschließlich Lymphocyten. Die Speckhautgerinnsel sind undurchsichtig, weißgrau und fest. Herzmuskel trübe, blaß, fleckig, gelbbraun und schlaff. Erweiterung beider Kammern. *Lungen:* In der rechten Pleura kleinste graue, etwas festere Platten. Ödem, schleimige Bronchitis. Hiluslymphknoten klein, schwärzlich, ohne Herde. *Milz:* Auf 760 g vergrößert. Die Pulpa quillt vor, bleibt am Messer hängen und sieht schmutzig graurot aus, Follikel nur vereinzelt erkennbar. *Leber:* Parenchym blaßgelblich, weich und trübe. Hämosiderose, keine Infiltrate. *Nieren:* Schlaff, trüb und geschwollen. *Darmkanal:* Lymphatischer Apparat nicht vergrößert, Wurmfortsatz verödet. Zottenmelanose des Dünndarms. *Knochenmark:* Graurot in den Wirbelkörpern, blaßgrau im Femurschaft, nirgends mehr Fettmark zu sehen. *Lymphdrüsen:* Nicht vergrößert.

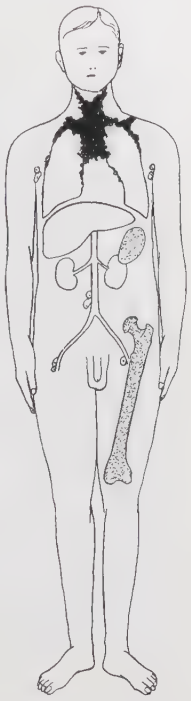

Abb. 20. Schematische Skizze des Falles 8. Erklärung s. Abb. 1.

c) Mikroskopischer Befund. Mediastinaltumor: Zellbild relativ einförmig. Die Tumorzellen sind maximal 7,2 μ, minimal 4,4 μ breit, im Mittel mißt ihr Durchmesser 5,6 μ. Die Kerngestalt ist rund oder kurzoval, nur selten andeutungsweise polygonal. Das Protoplasma ist meist spärlich, es umgibt fast niemals ringförmig den Kern. Der Chromatingehalt der Kerne ist überall reichlich. Die Variabilität hinsichtlich Kerngestalt und Zellgröße ist recht gering. Das Reticulum ist sehr dicht und gleichmäßig. Als Zeichen malignen Wachstums findet man in verschiedenen Schnitten aus den Randpartien des Tumors Einbrüche in normale Gewebe und präformierte Hohlräume: Einwachsen in die Lichtung der V. cava sup. mit Bildung eines Geschwulstthrombus. Durchwachsung der Trachealschleimhaut, Einwachsen in die Septen der Schilddrüse und plattenförmige Pleurametastasen. In der V. jugularis eine alte, weitgehend organisierte Thrombose mit Hämosiderinablagerung, welche viele, aber offenbar mit dem Blut angelagerte Lymphocyten enthält. *Blut* (Speckhautgerinnsel): In den Fibrinmaschen riesige Mengen von Lymphocyten, nur äußerst selten vereinzelte Leukocyten. *Knochenmark:* Dicht

erfüllt von Lymphocyten, die sich bei Größenmessungen und in der Beurteilung des Zellbildes nicht von den Zellen des Mediastinaltumors unterscheiden. Zwischen ihnen wenige, einzeln liegende myeloische Elemente, Riesenzellen, Myeloblasten und wenige kernhaltige Rote. Fettgewebe nahezu völlig verschwunden. *Milz:* Pulpa hyperämisch und ödematös, gleichmäßig durchsetzt von zahlreichen Lymphocyten der beschriebenen Art, dieselben liegen größtenteils in den Sinus, weniger in den Pulpasträngen, die Milzvenen sind dicht mit ihnen erfüllt, wie ausgegossen (Abb. 21). Die Follikel lassen sich nur unscharf abgrenzen, sie sind spärlich an Zahl und klein. Hyalinose der Follikelarterien. *Leber:* Massenhaft Lymphocyten

Abb. 21. Milz (Fall 8); Vergr. 25fach. Diffuse lymphatische Infiltration der Pulpa. Ausgüsse der Milzvenen durch Lymphocyten (*V*).

in den Zentralvenen, Pfortaderästen und Lebercapillaren. In den *Glisson*schen Feldern jedoch nirgends auch nur die geringsten Infiltrate zu finden. Die Lymphocyten der Capillaren lediglich eingeschwemmt, nirgends umschriebene Anhäufungen mit sinusartigen Ausweitungen der Gefäßlichtung. *Lymphdrüsen:* Obwohl die Drüsen makroskopisch unverändert waren, histologisch deutliche Umwandlung im Sinne der Lymphadenose im Gange. Das Bild entspricht etwa dem der Abb. 19: die Sinus sind zum Teil noch erhalten, die Markstränge enorm verbreitert, ihr Gewebe, ebenso wie das der Follikel gleichmäßig durchsetzt von den Lymphocyten der mehrfach beschriebenen Art. Beginnende Infiltration des Hilusfettgewebes. In einer kleinen cervicalen Lymphdrüse ist andererseits die Struktur noch völlig erhalten, eine zellige Infiltration der Markstränge nicht mit Sicherheit festzustellen. *Niere:* Keine Infiltrate, massenhaft intravasculär gelegene Lymphocyten.

d) Anatomische Diagnose: Großes *mediastinales Lymphosarkom* mit teilweiser Wanddurchwachsung der oberen Hohlvene und stärkerer Einengung ihrer Äste, dadurch bedingte ältere Stauungsthrombose der rechten V. jugularis. Stauungsödem beider Arme mit Thrombose der Armvenen. Ausguß der oberen Thorax-

apertur durch den Tumor mit Übergreifen auf Lungen, Schilddrüse, Halsmuskulatur und Intercostalräume sowie Einwachsen in die Trachea, Säbelscheidentrachea. Kleine plattenförmige Metastase der rechten Lungenpleura. *Leukämische Lymphadenose* mit diffuser Infiltration des Knochenmarks und Splenomegalie. Beginnende Infiltration der Lymphdrüsen ohne Vergrößerung derselben. Keine Infiltrate der Leber. Weißblütigkeit. Allgemeine Anämie. Zustand nach Sternumspaltung vor 3 Wochen. Zeichen von Allgemeininfektion mit Erweichung der Milz, Verfettung und Hämosiderose der Leber, starker trüber Schwellung der Nieren und anämischer Degeneration des Herzens. Hypostase und Ödem der Lungen. Abgelaufene, nicht obturierende Pericarditis und frische solche im Bereich der Herzwurzel. Zottenmelanose des Dünndarms. Obliteration des Wurmfortsatzes. Varicen der Unterschenkel. Linksseitige Varicocele. Abnormer Sehnenfaden des Herzens.

e) Beurteilung. Als erste Symptome eines Lymphosarkoms sind bei einem 44jährigen Kaufmann 1 Jahr vor dem Tode Stenoseerscheinungen aufgetreten, während des späteren klinischen Aufenthaltes sind Blutuntersuchungen nicht ausgeführt worden, auch liegen keine Angaben darüber vor, ob in jener Zeit Milz- oder Lymphdrüsenvergrößerungen bestanden haben.

Die Autopsie ergibt ein mediastinales Lymphosarkom mit ausgesprochener Malignität, welche sich in Gefäßeinbrüchen und sonstigem hemmungslosem Wachstum ausdrückt. Außerdem besteht eine, schon für das freie Auge erkennbare Weißblütigkeit im Zusammenhang mit Megalosplenie und lymphatischer Durchsetzung des Knochenmarks. Die Leber jedoch ist noch vollständig frei von Infiltraten; in den Lymphdrüsen werden nur zum Teil Veränderungen gefunden und diese sind dann als beginnende bzw. frisch entstandene Infiltration aufzufassen. Es liegt also das Bild einer unvollständigen oder beginnenden Leukämie vor, welches größte Ähnlichkeit mit den Veränderungen im Vorhergehenden, auch anamnestisch als beginnend sichergestellten Fall aufweist.

Es steht also auch in diesem Falle ein durch Stauungsthrombose in Organisation, Ausbreitung und Anamnese als sehr alt bezeugtes Leiden im Mediastinum einer erst in Entwicklung begriffenen Lymphadenose gegenüber. Es wird daher die Folgerung gezogen, daß die *Lymphadenose durch eine metastasierende Ausbreitung des Lymphosarkoms entstanden* ist und nicht etwa das Lymphosarkom auf dem Boden der Leukämie. Wäre das letztere der Fall, so müßten die Veränderungen der Systemerkrankung andersartig sein, insbesondere sollte man zum wenigsten hochgradige Veränderungen aller Lymphdrüsen, welche dann ja Ausgangspunkt der mediastinalen Wucherung wären, erwarten.

Fall 9. 15jähriger Lehrling. *a) Aus der klinischen Vorgeschichte:* $^1/_4$ Jahr vor dem Tode Furunkel in beiden Gehörgängen. Jetziges Leiden führte erst 10—12 Tage vor der Klinikaufnahme zu Symptomen, seit welcher Zeit sich Patient schwach und müde fühlt. 20. 3. 36 starke Durchfälle. 22. 3. 36 heftiges Nasenbluten. Der herbeigeholte Arzt stellte eine Milzvergrößerung fest. Wegen subfebriler Temperatur Typhusverdacht. 26. 3. wegen des wiederholt auftretenden Nasenblutens und des schlechten Allgemeinzustandes mit dem Krankenauto in die I. Medizinische Klinik

gebracht. *Befund:* Benommenheit und starke Unruhe. Multiple Hautblutungen, anämisches Aussehen. Gedunsenes Gesicht. Schmerzlose Drüsenschwellungen verschiedenster Größe am Hals, in den Achseln und Leisten. Blutungsreste in Mund- und Nasenhöhle. Rechte hintere Lungengrenze nur wenig verschieblich. Oberbauch etwas aufgetrieben. Untere Lebergrenze unterhalb des Nabels fühlbar. Milz reicht bis zum Nabel. 27. 3. 36 Nasenbluten, Bluttransfusion, Benommenheit. *Blutbild:* 2,62 Mill. Rote, 42% Hämoglobin, 423000 Leukocyten, im Differentialblutbild als Myeloblasten angesehen. 28. 3. 36 57% Hämoglobin, 380000 Leukocyten. Tamponade der Nase wegen heftiger Blutung. Tod. *Klinische Diagnose:* Akute Myeloblastenleukämie.

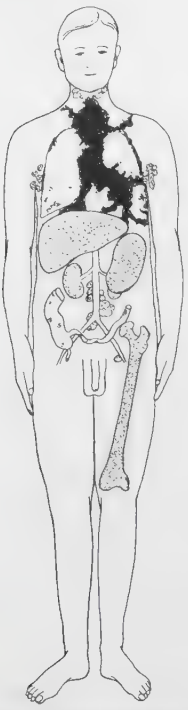

Abb. 22. Schematische Skizze des Falles 9. Erklärung s. Abb. 1.

b) Auszug aus dem Sektionsbefund (434/36): Abgemagerter muskelkräftiger Junge, grobfleckige Hautblutungen. Muskulatur an der Vorderseite des Thorax über der 3.—6. Rippe weißlich durchwachsen, die Intercostalräume von Tumor ausgefüllt. Im vorderen Mediastinum eine fast kindskopfgroße Geschwulstbildung, deren Lage etwa der Thymus entspricht, von der keine Reste zu erkennen sind. Die obere Hohlvene und ihre Äste werden von derben, zum Teil knotigen Tumormassen ummauert, auch etwas eingeengt. Nirgends ein Einbruch in die Lichtung. Der Tumor erstreckt sich im vorderen Mediastinum bis zum Zwerchfell, hat die ganze linke, dadurch diffus weißlich verdickte Rippenpleura durchwachsen und bildet hier paravertebral gelegene größere plattenförmige Herde. Auch in der linken pulmonalen Pleura zahlreiche, rechts vereinzelte streifen- oder plattenförmige Infiltrate. Links 300 ccm klarer Erguß. Parietales Blatt des Herzbeutels gehöckert durch vordringende Tumormassen. Kein makroskopisch nachweisbarer Einbruch. Fettgewebe des Epikards diffus weißlich plattenförmig infiltriert. An der Herzspitze ein fünfmarkstückgroßer platter Herd im Epikard, welcher auf den Herzmuskel übergreift. Viele Ekchymosen des Epikards. *Lymphdrüsen:* In allen Regionen deutlich vergrößert, am stärksten in den Achseln. Die Hilusdrüsen der Lungen gehen mit unscharfer Grenze in den Mediastinaltumor über. Auf dem Schnitt meist homogen rotgraues Aussehen, nur in der Achsel hämorrhagische Fleckung. *Herzmuskel:* Trüb und schlaff, in den Herzhöhlen Cruor und Speckhaut, welche weißlich gefärbt und undurchsichtig ist. *Lungen:* Blähung der Oberlappen. Ödem, Blutaspiration, keine Infiltrate. *Tonsillen:* Deutlich vergrößert, auf dem Schnitt weißgrau und etwas knotig. *Milz:* Auf 860 g vergrößert. Auf der Kapsel vereinzelt feinste graue Beläge, sonst glatt und gespannt. Pulpa auf dem Schnitt sehr fleischig, cyanotisch mit einem deutlichen grauen Farbton. Man sieht nur wenige weitauseinander liegende und nicht vergrößerte Follikel. *Leber:* Auf 1870 g vergrößert. Auf dem Schnitt heben sich die *Glisson*schen Felder als feine graue Zeichnung von dem blaßgelben Parenchym ab. Zentralvenen etwas weit. *Magen-Darm:* Im Magen sehr reichlich zum Teil geronnenes Blut. Im Dünndarm blutiger Inhalt. Im Dickdarm Teerstühle, blutige Durchtränkung der Dünndarmschleimhaut. Deutliche weißgraue Vergrößerung der *Peyer*schen Platten im Ileum und der Solitärfollikel im Dickdarm. *Nebennieren:* Lipoidschwund der Rinde. *Nieren:* Auf 370 g vergrößert, Kapsel gut abzuziehen. An der Oberfläche viele hasel- bis walnußgroße weißliche, mäßig stark vorspringende Knoten mit blutigen Flecken im Zentrum. Auf dem Durchschnitt sind diese Knoten kaum von einer allgemeinen

diffusen weißgrauen Infiltration der stark verbreiterten Rinde abzugrenzen. Blutungen in der Schleimhaut beider Nierenbecken. *Hoden:* Vereinzelte Blutungen im Parenchym. *Knochenmark:* Im spongiösen Knochen etwas graurot getönt, wenig auffallende Veränderungen. Der Femurschaft ist zur Hälfte von einer markigen hellgraurosa Masse eingenommen, in der anderen Hälfte Fettmark. *Gehirn:* Im Marklager beider Großhirnhemisphären mehrere, bis über walnußgroße blutige Erweichungen, in deren Umgebung Capillarblutungen zu erkennen sind. Hirnödem.

c) Mikroskopischer Befund: Das Zellbild ist nicht ganz einförmig. Der kleinste Zelldurchmesser beträgt 3,6 μ, der größte 8,4 μ, der mittlere Durchmesser 5,7 μ. Die Kerne sind von runder, ovaler oder sogar bohnenförmig gekerbter Gestalt. Die Variabilität ist recht ausgesprochen. Der Chromatingehalt im ganzen gering, mit der Zellgröße wechselnd. Jedoch auch bei den kleinen Formen nicht besonders reichliches Chromatin. Das Protoplasma ist überall wenig reichlich, meist sichelförmig um den Kern angeordnet; etwa bei der Hälfte der Zellen ist es nur sehr gering entwickelt, bei den übrigen deutlich. Als Besonderheit sieht man hier und da meist einzeln liegende Reticulumzellen mit phagocytierten Kernen. Das Reticulum ist dicht. Der Tumor wächst diffus infiltrierend durch Fettgewebe, Fascie und besonders aus diesem durch quergestreifte Muskeln hindurch. Bei besonders dichter Durchsetzung sind die Muskelfasern atrophisch. Die plattenförmige Metastase der Herzspitze zeigt das gleiche Zellbild, die Zellen dringen infiltrierend tief in den Herzmuskel vor. Dagegen sind die plattenförmigen Metastasen der Lungenpleura ziemlich gut gegen das Lungengewebe abgegrenzt. *Leber:* Recht kräftige Infiltration der *Glisson*schen Felder, welche ebenso wie die Capillaren reichlich Zellen der eben beschriebenen Struktur enthalten. Die Oxydasereaktion ist an diesen Zellen nicht zu erzielen. *Milz:* Dichteste rundzellige Infiltration der Pulpa mit Verwischung der Milzstruktur. Follikel klein und nicht ganz gut abzugrenzen. *Lymphdrüsen:* Gleichmäßige diffuse Infiltration des lymphatischen Gewebes und des Drüsenhilus mit den beschriebenen Zelltypen, Struktur der Drüsen unkenntlich. *Knochenmark:* Starke diffuse Rundzelleninfiltration mit Zurückdrängung der myeloischen Elemente. *Niere:* Zum Teil grobe Knoten mit zentraler Blutung. Auseinanderdrängung und zum Teil auch Zerstörung von Nierenkanälchen. Nicht selten Einwachsen von Tumorzellen in Harnkanälchenlichtungen. In anderen Teilen mehr diffuse Infiltration unter besserer Erhaltung des Gewebsbildes. *Tonsillen:* Follikel deutlich erkennbar. Einfache Hyperplasie.

d) Anatomische Diagnose. Mediastinales Lymphosarkom: Ummauerung der großen Gefäße, Durchwachsung der vorderen linken Brustwand, Ausbreitung in der linken parietalen, weniger der visceralen Pleura (300 ccm Erguß), größere plattenförmige Metastasen des Epikards mit Übergreifen auf den Herzmuskel. Vereinzelte Pleurametastasen der rechten Lunge. *Leukämische Lymphadenose:* Splenomegalie infolge diffuser Infiltration der Pulpa. Ausgesprochene Infiltration der *Glisson*schen Felder der Leber. Mäßige Vergrößerung der Lymphdrüsen aller Regionen und des lymphatischen Apparates der Darmschleimhaut. Diffuse Durchsetzung des Knochenmarks. Weißblütigkeit. *Hämorrhagische Diathese:* Mehrfache bis zu walnußgroße rote Erweichungen beider Marklager des Großhirns mit kollateralem und diffusem Hirnödem und blutigem Liquor; blutiger Inhalt des Magen-Darmkanals, Blutungen der äußeren Haut, der Nierenbeckenschleimhaut, des Epikards und der Hoden. Schwere allgemeine Anämie. Erschlaffung und Trübung des Herzmuskels, Blutaspiration. Mäßig starkes akutes Ödem und akute Blähung der Lungen. Ödem und geringe diffuse Verfettung der Leber. Vorgeschrittene Fäulnis aller Organe.

e) Beurteilung. Erst 10—12 Tage vor dem Tode machte ein schweres Leiden bei einem 15jährigen Jungen erkennbare Erscheinungen. Während des kurzen Klinikaufenthaltes standen die Zeichen der hämorrhagischen

Diathese sowie die Symptome einer Systemerkrankung im Vordergrund. Die im Blut vermehrten Leukocytenformen wurden, besonders unter Berücksichtigung des akuten klinischen Verlaufs, als Myeloblasten angesehen.

Bei der Sektion ergab sich neben einer Systemerkrankung des lymphatischen Apparates ein Mediastinaltumor, dessen sarkomatöse Natur durch die Art der Ausbreitung und das histologische Bild sichergestellt wurde. Das Zellbild war das gleiche für das Lymphosarkom wie für die leukämischen Infiltrate. Während also der einheitliche Charakter beider Prozesse histologisch deutlich war, ließ sich ihre Entwicklung und gegenseitige Beziehung durch die Autopsie ohne Zuhilfenahme anamnestischer Angaben nicht aufklären. Der Mediastinaltumor ist nach Ausbreitung und Gesamtbild älteren Datums. Ebenso ist aber auch die Lymphadenose an allen typischen Stellen und in Form ausgiebiger Wucherungen voll entwickelt. Auf Grund dieser Befunde ist sowohl die Möglichkeit denkbar, daß sich das Lymphosarkom des Mediastinums auf dem Boden einer Lymphadenose entwickelt hat, wie auch, daß der umgekehrte Hergang vorliegt. Gegen die sekundäre Entstehung des Lymphosarkoms läßt sich nur die Übereinstimmung des vorliegenden Falles mit den Fällen 7 und 8 in mancher Hinsicht sowie das Fehlen einer multilokulären Aggressivität anführen.

Der Fall zeigt aufs deutlichste, daß die nachträgliche Klärung des Entwicklungsganges einer mit Tumor kombinierten Systemerkrankung ohne entsprechende Anamnese nicht mehr möglich ist, wenn sowohl Tumor wie Lymphadenose voll entwickelt sind.

Fall 10. 43jähriger Oberleutnant a. D. *a) Aus der klinischen Vorgeschichte:* Mit 13 Jahren Entfernung einer Nasenmuschel, seitdem immer wieder Stirnhöhleneiterungen. 1912, 1917, 1923 Stirnhöhlenspülungen wegen Stirnkopfschmerzen und eitrigem Ausfluß. Februar 1935 Eiterung der Kieferhöhlen. 1. 7. 35 Operation der rechten Kieferhöhle. 25. 9. 35 Doppeltsehen aufgetreten. 30. 9. 35 Operation der rechten Stirn- und der Keilbeinhöhle. Auftreten von Nervenstörungen: Behinderte Sprache, unvollkommener Lidschluß, Schmerzen hinter beiden Ohren. 24. 10. Aufnahme in die Hals-Nasen-Ohrenklinik der Charité. Rechtsseitige Facialis- und Abducenslähmung. Keine Drüsenschwellungen. Leber und Milz nicht vergrößert. *Blutbild:* 5,1 Mill. Rote, 82% Hämoglobin, 11000 Leukocyten, von 100 Zellen 2 Eosinophile, 5 Stab-, 59 Segmentkernige, 28 Lympho-, 6 Monocyten. Bei 7 weiteren Blutuntersuchungen (die letzte am 21. 11.) gelegentlich geringe Leukocytose bis zum Höchstwert von 18850, Neutrophilie und Linksverschiebung. Jedoch niemals erhöhte Lymphocytenwerte. 7. 11. 35 im Liquor 160 Zellen, Pandy pos. Leichte Nackensteifigkeit. Fascialislähmung gebessert. *Operation:* Radikale Revision der rechten Stirn- und Siebbeinhöhle, breite Eröffnung der Keilbeinhöhle. Nachoperation der rechten Kieferhöhle. 8. 11., 15. 11. und 22. 11. Lumbalpunktionen. Gelbgefärbter Liquor. Zunehmender Zellgehalt, schließlich 1108/3 Zellen. Beschrieben als „sehr starke Vermehrung der Rundzellen, einige große plasmareiche Zellen". 23. 11. Benommenheit, motorische Unruhe. Schwerhörigkeit. 24. 11. Tod.

b) Aus dem Sektionsbefund (1336/35): Kräftiger Knochenbau, gutes Fettpolster. Zustand nach operativer Eröffnung der rechten Stirn- und Kieferhöhle, der Sieb-

beinzellen und der Keilbeinhöhle. Die Nasenscheidewand fehlt zum Teil. Die von ihr noch erhaltene Schleimhaut allenthalben von schmierigen eitrigen Belägen bedeckt. In der linken Kieferhöhle schmierig-schleimiges, zum Teil eitriges Exsudat. Schleimhaut der Keilbeinhöhle wulstig verdickt. Höckerige Vorsprünge von grauer Farbe; mit schmierigen Belägen bedeckt. Blutungen und geringe Verdickung der Dura, der rechten mittleren und beider vorderen Schädelgruben. Fingerendgliedgroße Verdickung und Vorwölbung im Bereich des rechten Sinus cavernosus. Beim Einschneiden mäßig weiches weißliches glattes Gewebe, das bis auf die Pyramidenspitze der rechten Seite reicht. Ähnliches Gewebe infiltriert die Dura über der Hypophyse und den Sinus cavernosus der anderen Seite. Blutsinus der Dura sonst frei. Die zarte Hirnhaut über den Großhirnhemisphären enthält ein eigentümliches graues und sulziges Exsudat. An der Hirnbasis keine Knötchen. Der Plexus chorioideus in beiden Seitenventrikeln grauweißlich, plumper als gewöhnlich, deutlich verdickt. *Herzmuskel:* Schlaff, leicht getrübt. *Lungen:* Stark gedunsen, ödematös. Auf dem Durchschnitt in beiden Unterlappen zahlreiche kleine pneumonische Fleckchen, dem Verlauf der Bronchien entsprechend. Links außerdem Blutaspiration und oberflächliche Atelektaseherde. In den Bronchien schleimiger, auch eitriger Inhalt. Tonsillen narbig verändert. Pharynxschleimhaut am Rachendach gerötet und geschwollen. *Milz:* Auf 355 g vergrößert, Pulpa weich, vorquellend, aber nicht besonders aufgelockert oder abstreifbar. Leber wiegt 2040 g, ziemlich feste Konsistenz. Auf dem Schnitt blaß-braungelbes Parenchym. Man sieht feine graueStreifen, die den leicht infiltrierten *Glisson*schen Scheiden entsprechen. *Nieren:* Stark vergrößert, links mehr als rechts, durchsetzt von über kirschgroßen, verwaschen begrenzten, weißlichen, mäßig derben Knoten, die auch die Oberfläche buckelig vorwölben. Im Bereich der Knoten Streifung und Parenchymzeichnung noch vorhanden. *Nebennieren:* Fleckförmig überfettet. Beckenorgane und Darm o. B. Das Mark der Wirbelkörper rotbraun, im Femurschaft Fettmark mit ganz spärlichen rötlichen hyperplastischen Herden.

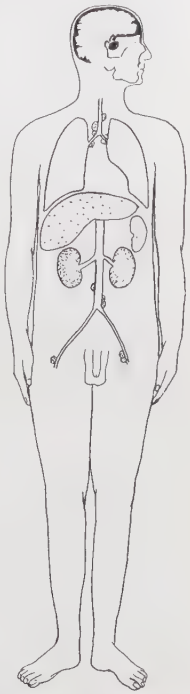

Abb. 23. Schematische Skizze des Falles 10. Erklärung s. Abb. 1.

c) Mikroskopischer Befund: Tumor der Keilbeinhöhle: Das Zellbild ist ausgesprochen unruhig und großzellig. Der kleinste Zelldurchmesser beträgt 4,4 μ, der größte 10,4 μ; im Mittel sind die Zellen 7,6 μ groß, ihr Protoplasma ist äußerst reichlich, bei allen Zellen vorhanden, umgibt den niemals exzentrisch gelegenen Kern stets ringförmig. Die Kerngestalt ist ziemlich variabel, rund, leicht polygonal, zuweilen ein wenig eingekerbt. Der Chromatingehalt ist gering. Das Gewächs bildet eine polsterartige Verdickung der Keilbeinhöhlenwand mit Verlust des darüberliegenden Epithels. Von der Keilbeinhöhle aus wachsen die Zellen infiltrierend durch die Dura hindurch, auch in die Markräume der benachbarten Knochen, umwachsen diffus Hirnnerven und infiltrieren gleichmäßig die Hypophyse. Besonders stark ist der Plexus chorioideus durch Zelleinlagerungen verdickt; auch die Leptomeninx zeigt eine gleichmäßige Verbreiterung infolge diffuser Durchwucherung. Die Gefäße der Großhirnrinde weisen perivasculär gelegene Zellinfiltrate auf. Alle beschriebenen Zelldurchsetzungen vom gleichen, schon beschriebenen Zelltyp gebildet. *Leber:* Gleichmäßige, zwar geringe, aber in jeder *Glisson*schen Kapsel erkennbare Infiltration mit Tumorzellen, die mit den beschriebenen Zellen des Lymphosarkoms identisch sind (Abb. 24). In den Capillaren

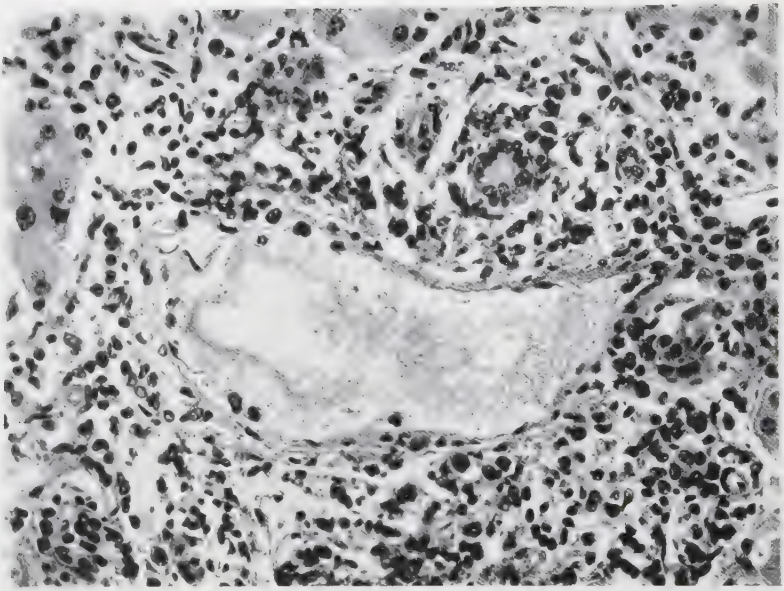

Abb. 24. Leber (Fall 10); Vergr. 340fach. Beginnende Infiltration der *Glisson*schen Kapsel.

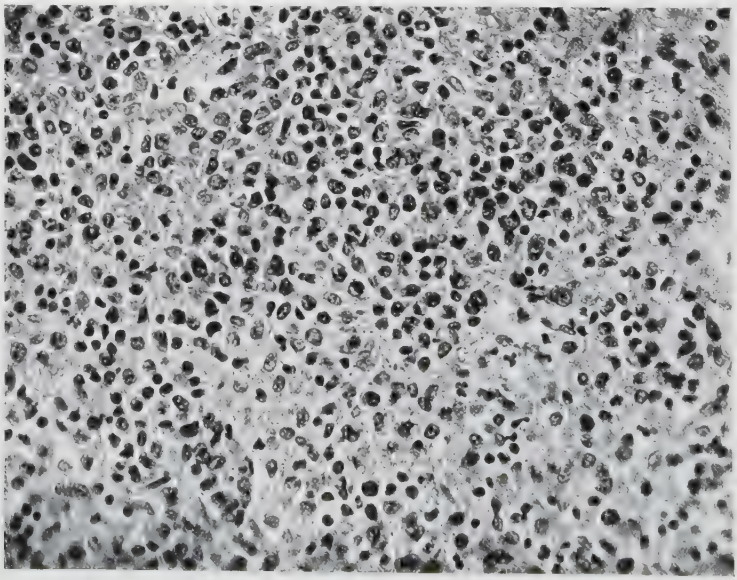

Abb. 25. Milz (Fall 10); Vergr. 340fach. Beginnende diffuse Infiltration mit den charakteristischen großen Lymphzellen.

keine Zellvermehrung. *Milz:* Follikel in der gewöhnlichen kleinzelligen Form erhalten, nur die Außenzone manchmal verbreitert infolge einer Anlagerung reichlicher

großer Zellen der beschriebenen Art, die Mitosen enthalten und von hier aus sich infiltrierend in die Pulpa verbreiten (Abb. 25). Auch in der Pulpa sind sie oft zu dichten Haufen zusammengelagert. Hämosiderose. *Lymphknoten:* Die grobe Struktur ist erhalten, jedoch sind die Markstränge auffallend breit und fast ausschließlich aus den mehrfach erwähnten großzelligen Elementen aufgebaut. Ähnliche Zellen liegen in lockerer Verteilung in den wenig entfalteten Sinus, hier manchmal mit Reticulumzellen untermischt (Abb. 26). *Knochenmark:* Hyperplastisches myeloisches Gewebe. Die großen Tumorzellen, welche vielleicht auch hier in locker infiltrierender Form das Organ durchsetzen, sind von myeloblastischen Elementen

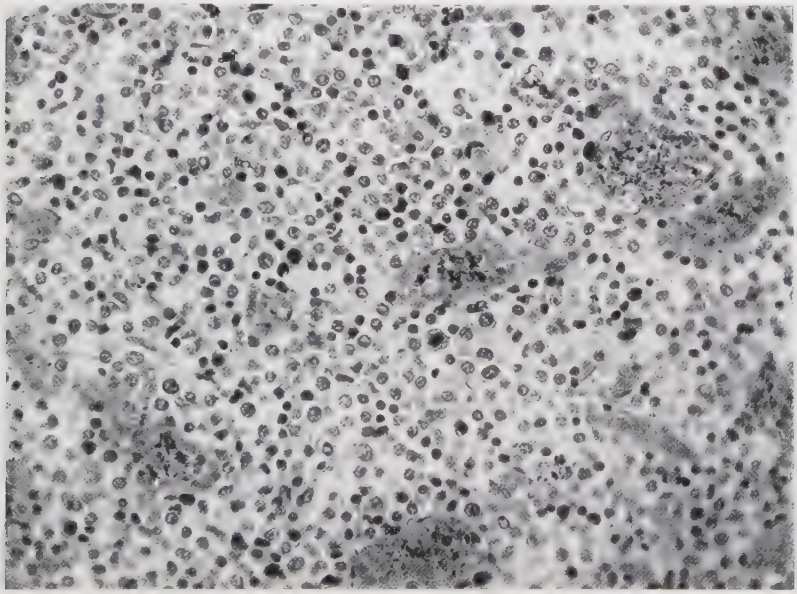

Abb. 26. Lymphknoten (Fall 10); Vergr. 340fach. Beginnende Infiltration mit den gleichen großen Tumorzellen wie in Abb. 26 und 28.

sehr schwer zu unterscheiden, so daß eine abschließende Beurteilung der Beteiligung des Knochenmarks nicht möglich ist. *Nieren:* Hochgradige Durchsetzung mit kleinen und größeren unscharf begrenzten Knoten, in deren Bereich das Nierengewebe infiltrierend durchwachsen ist. Die Kanälchen und Glomeruli sind, ganz wie bei Leukämie, weit auseinander gedrängt und deutliche Schädigungen an ihnen nicht nachzuweisen. Eine Kontrolle des Zellbildes ergibt etwa die gleichen Größenmaße wie im Keilbeinhöhlentumor, auch sonst gleiche Eigenschaften. Nicht durchsetzte Rindenbezirke sind nur wenige da und von recht geringer Ausdehnung. *Lungen:* Ödem und Bronchopneumonie.

d) Anatomische Diagnose: Lymphosarkom, ausgehend von der Keilbeinhöhlenschleimhaut, mit Zerstörung der rechten Pyramidenspitze, Durchwachsung der Dura, der Hypophyse und des rechten Sinus cavernosus. Infiltration der Datainnenfläche, der rechten mittleren und beiden vorderen Schädelgruben, der gesamten Leptomeninx und des Plexus chorioideus beider Seitenventrikel. Ausgedehnte knotige Infiltration beider Nieren. Geringe gleichmäßige Infiltration der *Glisson*schen Felder der Leber, der vergrößerten Milz und der makroskopisch

unveränderten Lymphdrüsen. Seröse Meningitis. Zustand nach alter und neuerlicher Operation der rechten Stirnhöhle mit Eröffnung der Keilbein- und Kieferhöhle sowie der Siebbeinzellen dieser Seite. Pharyngitis. Erweichung der Milz. Kleinknotige Pneumonie und oberflächliche Atelektaseherde in beiden Lungenunterlappen. Blutaspiration links. Erschlaffung und Trübung des Herzmuskels. Verfettung der Leber. Narbige Tonsillitis. Fleckförmige Überfettung der Nebennieren. Lungenemphysem.

e) Beurteilung: Ein Lymphosarkom mit ungewöhnlichem Sitz bereitete der klinischen Diagnostik größte Schwierigkeiten. Einzig der Übertritt der Tumorzellen in den Liquor bot einen brauchbaren Hinweis auf die Natur des Leidens. Alle übrigen Symptome deuteten mehr auf seine entzündliche Natur. Leukämische Veränderungen des Blutes oder der Organe wurden in der Klinik nicht beobachtet.

Die Sektion ergab ein großzelliges Lymphosarkom der Schädelbasis mit Ausbreitung auf das Schädelinnere, ferner diffus infiltrierende Prozesse in den Nieren, der Leber, Milz und den Lymphdrüsen, welche nach dem histologischen Befund als eine Wucherung der gleichen Zellen anzusprechen sind, welche den Tumor zusammensetzen. Dem ganzen Bild nach ist eine primäre Systemerkrankung abzulehnen und metastatische Ausbreitung anzunehmen. Ein leukämisches Blutbild hat, wie erwähnt, nicht bestanden, außer an den Nieren hatten die Infiltrate noch keine Organvergrößerungen bewirkt. Einen derartigen, in frischester Entwicklung begriffenen Prozeß wird man noch nicht als Lymphadenose bezeichnen wollen. Es ist aber gerade für die Fragestellung dieser Untersuchung von Bedeutung, auch den Vorgang der frischesten metastatischen Ausbreitung eines Lymphosarkoms nachzuweisen. Die Lokalisation der hämatogen entstandenen Herde entspricht nämlich völlig derjenigen einer typischen Lymphadenose. Es sind nur Unterschiede des Grades und nicht der Art, welche die hier beobachtete Metastasierung vom Bild der lymphatischen Leukämie trennen.

Besprechung.

Die beschriebenen Beobachtungen lassen sich zwanglos in zwei Gruppen teilen, von denen die erste Leukämien umfaßt, bei denen es zur Entwicklung von Sarkomen oder zu örtlichem aggressivem Wachstum gekommen ist. Wegen gewisser Unterschiede werden die myeloischen (1—3) und die lymphatischen (4—6) Formen getrennt besprochen.

Die zweite Gruppe betrifft Beispiele von Lymphosarkomen (7—10), deren Metastasierung nach der hier vertretenen Auffassung zum Bild einer Lymphadenose führte. Bei Myelose wurden keine Fälle beobachtet, die sich den primären Tumorbildungen der lymphatischen Reihe der zweiten Gruppe zur Seite stellen ließen.

Myelosarkom und aggressives Wachstum bei Myelose (Fall 1—3).

Knotenbildungen in den Organen und parosteales aggressives Wachstum sind bei Myelosen, insbesondere der grüngefärbten Abart derselben,

keine Seltenheit. Es kann dadurch zur Kompression des Rückenmarks, zur Durchwachsung der Muskulatur, zum Einbruch in die Sinus durae matris, zu Pleurainfiltraten, zu Hautknoten usw. kommen (*Askanazy* 1916, *Fabian* 1908 b, *Jakobäus*, *Lehndorff*, *Mieremet*, *Roman*, *Sauer*, *Saltykow*). Wie die auf S. 18 und 19 erwähnten Fälle zeigen und auch sonst bekannt ist, ist die Grünfärbung der Myelose nicht in allen Fällen mit aggressivem Wachstum verbunden. Als Beispiel der häufigen Verknüpfung beider kann der hier beschriebene Fall 3 dienen. Er illustriert außerdem die enge Zusammengehörigkeit der gewöhnlichen mit der Chloroleukämie. Bei einer sonst nicht grüngefärbten Myeloblastenleukämie war im Bereich einer Gruppe von Halslymphdrüsen die typische grüne Farbe und gerade an der gleichen Stelle Einwachsen in die anliegenden Gewebe, einschließlich Muskulatur und Gefäße zu erkennen. Zur Bildung eines größeren zusammenhängenden Tumors war es nicht gekommen, also fehlte, wie häufig bei Myelose, eine dem Auftreten der Lymphosarkome bei lymphatischer Leukämie vergleichbare Veränderung. In dieser Hinsicht sind aber die Fälle 1 und 2 von besonderer Bedeutung.

Hier lagen große zusammenhängende Tumorbildungen vor, welche stark destruierendes Wachstum und schnellen spontanen Zerfall mit großer Blutungsneigung zeigten. Im ersten Fall war der Ausgangspunkt das retroperitoneale Gewebe, vielleicht das Fettgewebe in der Nachbarschaft des Nierenbeckens. Im zweiten Fall ging der Prozeß von der Oberschenkelmuskulatur aus. Die Tumorzellen zeigten die gleiche Zusammensetzung wie die leukämischen Infiltrate, waren aber nach Art von Sarkomzellen in Sarkolemmschläuche eingebrochen und dort unter Zerstörung der Fasern weitergewuchert. Die beiden Fälle ähnelten einander sehr, sowohl hinsichtlich des makroskopischen Anblicks des Tumors wie in bezug auf das histologische Verhalten.

Auf Grund der ausgesprochenen Malignität und der Bildung großer zusammenhängender Tumoren wurde für die aus myeloischem Gewebe aufgebauten Gewächse die Bezeichnung Myelosarkom verwendet. Ihre Entstehung aus leukämischen Zellen kann bei beiden Fällen als sichergestellt angesehen werden.

Intramuskuläre Hämatome bei Myelose sind als große Seltenheit von *Pal*, *Sabrazès* sowie *Lesieur* und *Froment* beschrieben worden. Ihre wahre Natur hat *Frugoni* erkannt. Er konnte in einem solchen Fall myeloische Durchwachsung der Muskulatur nachweisen, welche auffallend viele Riesenzellen, und Spuren älterer sowie ausgedehnte frische Blutungen enthielt. Die Übereinstimmung seiner Beschreibung mit der hier gegebenen ist fast vollkommen. Allerdings glaubt *Frugoni* die Entstehung der Hämatome dadurch erklären zu können, daß die Capillaren im Tumor nicht von Endothel, sondern von Tumorzellen ausgekleidet seien. Dergleichen Beobachtungen wurden bei den vorliegenden Fällen nicht gemacht, vielleicht werden solche Bilder durch Blutungen im Tumor-

gewebe vorgetäuscht. Man darf die Blutungsneigung wohl als Folge des hochgradig destruierenden Wachstums ansehen. In den vorliegenden Fällen beschränkte sich die Wucherung nicht auf die Muskulatur, sondern setzte sich auf die anliegenden Gewebe fort, entstand im ersten Fall sogar wahrscheinlich im Fettgewebe.

Frugoni hat die von ihm beobachteten intramuskulären Hämatome als Metastasen leukämischer Zellen gedeutet und im Sinne der Tumornatur der Leukämie verwertet. Man wird dagegen zwar von manchen Seiten einwenden, daß myeloische Zellen auch in der Muskulatur perivasculär und autochthon entstehen können, dagegen ist andererseits die Malignität der Bildungen und ihre Herkunft aus leukämischen Zellen einwandfrei sichergestellt. So erlangen die hier geschilderten Fälle 1 und 2 ihre besondere Bedeutung als Parallele zur Entwicklung von Lymphosarkomen bei Lymphadenose. Wenn auch die Entwicklung von Myelosarkom bei Myelose prozentual weniger häufiger eintritt, so steht sie doch hinsichtlich der Malignität den lymphatischen Tumorbildungen nicht nach.

Lymphosarkombildung und aggressives Wachstum bei Lymphadenose (Fall 4—6).

3 Fälle wurden als Lymphadenose mit sekundärer Tumorentwicklung aufgefaßt. Dabei war die Berücksichtigung anamnestischer Daten wesentlich. Im Fall 4 hat sich erst terminal ein Tumor der linken Achsel entwickelt, nachdem schon lange Zeit eine Lymphadenose klinisch festgestellt war. Im Fall 5 ging der Tumorbildung in der rechten Leiste eine symmetrische Lymphdrüsenschwellung voraus, welche als Zeichen der Systemerkrankung zu bewerten ist. Von den verschiedenen Tumorbildungen im Fall 6 wurden nur die Herde an der Außenseite der Calotte klinisch erkannt, auch sie entwickelten sich erst terminal nach voller Ausbildung der Leukämie; die zahlreichen weiteren tumorartigen Wucherungen sind auf Grund ihrer Multiplizität und der örtlichen Beziehungen zu den Wucherungen der Systemkrankheit als die sekundäre Folge einer Lymphadenose anzusehen.

Bei klinisch beobachteten Tumorbildungen kann also aus der Anamnese, bei klinisch verstecktgebliebenen aus der Multiplizität auf ihre sekundäre Natur geschlossen werden.

Wenn solche Tumoren größere geschlossene Geschwülste bilden, rücksichtslos Organgrenzen überschreiten und eventuell histologische Zeichen aggressiven Wachstums bieten, wird man sie zweifellos als Lymphosarkome bezeichnen können. Als Zeichen der Malignität wurden in den vorliegenden Fällen z. B. Einbrüche in die Sinus, Durchwachsungen der Muskulatur und von Gefäßwänden gefunden. Nun gibt es aber hinsichtlich der Größe und Anordnung alle denkbaren Übergänge von Prozessen, die schon makroskopisch als relativ selbständige, typische Lymphosarkome imponieren, zu aggressivem Wachstum, dessen Ausbreitung

deutlich sekundären Charakter trägt und in seiner Lokalisation offenbar weitgehend von den Infiltraten der Lymphadenose beeinflußt wird. Als Beispiel seien hier die ausgedehnten periostalen Wucherungen mancher derartiger Fälle (im vorliegenden Material Fall 6) genannt, welchen *M. B. Schmidt* ein genaueres Studium gewidmet hat. Daß es sich bei diesen Wucherungen nicht einfach um ungewöhnliche Lokalisation der Systemerkrankung handelt, geht daraus hervor, „daß die Affektion an der einzelnen Lokalität in den beiderlei Fällen (d. h. Sarkomatose und Lymphadenose) anatomisch absolut die gleiche sein kann" (*M. B. Schmidt* 1903). Aus Zweckmäßigkeitsgründen wird man derartige Herde und ebenso die mehr flächig ausgebreiteten Lokalisationen in der Pleura usw. in der diagnostischen Formulierung nicht als Lymphosarkom bezeichnen, weil ihnen der Charakter größerer, in sich geschlossener Geschwülste fehlt. Am besten spricht man von „agressivem Wachstum bei Lymphadenose".

Durch die Fälle 1—6 ist somit der Nachweis erbracht worden, daß auf dem Boden von Leukämien relativ häufig maligne Tumoren entstehen. Für die Tumorauffassung der Leukämien ist es von größter Bedeutung zu wissen, ob bei den Sarkombildungen eine Umwandlung leukämischer Zellen in maligne Tumorzellen stattfindet, so daß die Leukämie gewissermaßen unter die präcancerösen Zustände zu rechnen wäre. Glücklicherweise bietet das weitere, hier vorgelegte Material eine Handhabe, um sich über die eben aufgeworfene Frage ein Urteil bilden zu können. Kann man nämlich die Umkehrbarkeit des eben besprochenen Prozesses nachweisen, also zeigen, daß sich aus Lymphosarkomen Leukämien entwickeln können, so ist damit erwiesen, daß die Tumorbildung bei Lymphadenosen und Myelosen nicht auf einer Charakteränderung der wuchernden Zellen beruht, sondern auf der dann allen leukämischen Zellen zuzuschreibenden neoplastischen Natur, welche sie zur Bildung geschlossener, aggressiv wachsender Geschwülste befähigt.

Metastatische Lymphadenose bei Lymphosarkom (Fälle 7—10).

Wenn ein Wucherungsprozeß als metastatisch angesprochen werden soll, sind an den klinischen Verlauf und den autoptischen Befund gewisse Anforderungen zu stellen. Aus der klinischen Beobachtung soll hervorgehen, daß der vermutliche Primärtumor über längere Zeit bestanden hat, ohne daß während der gleichen Beobachtungszeit der als metastatisch angesehene Prozeß nachzuweisen war. In einem zweiten Stadium der Krankheit soll die als metastatisch angesehene Affektion sich dann entwickelt haben. Der autoptische Befund müßte Anhaltspunkte dafür ergeben, daß der vermutliche Primärtumor wirklich älteren Datums ist als die Veränderungen der als metastatisch bezeichneten Ausbreitung.

Diesen strengen Anforderungen dürfte von den hier berichteten Beobachtungen Fall 7 genügen: etwa 2 Jahre bestanden die Symptome eines

mediastinalen Lymphosarkoms, noch 2 Monate vor dem Tode keine Zeichen von Systemerkrankung, also weder Drüsen- oder Organvergrößerungen noch leukämisches Blutbild. Als Zeichen der einsetzenden Systemerkrankung traten erst 3 Wochen vor dem Tode schnell wachsende Drüsenschwellungen an den Kieferwinkeln auf. Die beiden Stadien sind also deutlich nachzuweisen: Langes Stadium des Tumors ohne Systemerkrankung, spätes kurzes Stadium der Ausbreitung im Organismus unter dem Bild von Drüsenschwellung.

Dementsprechend ergab der autoptische Befund Zeichen für die chronische Natur des mediastinalen Wucherungsprozesses, wie hochgradige Verschwielung, ausgedehnte Ausbreitung und alte Stauungsthrombose. Im Gegensatz dazu ist die Systemerkrankung zweifellos erst im Beginn der Entwicklung; die Milzvergrößerung hält sich in mäßigen Grenzen, das Knochenmark ist in typischer Weise diffus infiltriert, die Beteiligung der Leber ganz geringfügig, in den Lymphdrüsen die Akuität des Prozesses am besten nachzuweisen. Erst wenige Drüsen sind unter Verwischung der Struktur diffus durchsetzt, dagegen an den meisten eine erst einsetzende Verbreiterung der Markstränge mit zum Teil deutlicher Erhaltung der Sinus und Follikel. Es setzt sich also im Fall 7 eine histologisch einheitlicher Wucherungsprozeß aus einem anamnestisch und autoptisch lange bestehenden Lymphosarkom und einer erst frisch entstehenden Lymphadenose zusammen.

In so eindeutiger Weise wie der eben besprochene Fall erfüllt keine der hier oder in der Literatur mitgeteilten Beobachtungen die Anforderungen, welche man an den Nachweis der metastatischen Natur einer Lymphadenose stellen kann. Immerhin kann bei einem Teil der Fälle auf Grund des anatomischen Befundes (a), bei einem anderen Teil auf Grund des klinischen Verlaufs (b) geschlossen werden, daß wirklich Lymphadenose auf dem Boden von Lymphosarkom vorliegt. Eine dritte Gruppe von Fällen (c) hat zwar gewisse Züge mit den als metastatisch angesehenen Lymphadenosen gemeinsam, der Beweis für ihre Zugehörigkeit läßt sich jedoch nicht einwandfrei erbringen.

a) Mangels darauf gerichteter klinischer Untersuchungen war im Falle 8 die Entwicklung einer Lymphadenose vor der Autopsie unerkannt geblieben. Der Nachweis ihrer metastatischen Natur mußte sich also ausschließlich auf den Sektionsbefund stützen. Aus der Ausdehnung des Mediastinaltumors und seinem Verhalten gegen die angrenzenden Organe (s. o.) ergab sich eindeutig, daß er schon lange bestanden haben mußte. Auch die durch Einflußstauung verursachte alte Thrombose der rechten Jugularvene war in diesem Sinne zu verwerten. Dagegen war die Lymphadenose wiederum erst in der Entwicklung begriffen die Leber war noch völlig frei von Infiltraten, die Lymphdrüsen makroskopisch unverändert, mikroskopisch zum Teil mit beginnender Infiltration, nur Knochenmark und Milz typisch befallen. Nach dem ana-

tomischen Bild kann die Systemerkrankung nur eine Spätfolge des Mediastinaltumors gewesen sein — der umgekehrte Hergang ist nicht anzunehmen.

Im Fall 10 ist die systemartige Ausbreitung zwar einwandfrei zu zeigen, doch ist ihre Auswirkung auf das makroskopische Sektionsbild noch so gering, daß man, auch mit Rücksicht auf das Fehlen jeglicher Invasion des Blutes, noch nicht von typischer Lymphadenose sprechen kann. Es handelt sich um eine systemartig ausgebreitete diffuse Metastasierung in Leber, Milz und Lymphdrüsen, welche bei weiterem Fortschreiten offenbar auch makroskopisch zum charakteristischen Bild der Leukämie geführt hätte. Infolge der recht weitgehenden Atypie der Tumorzellen läßt sich besonders deutlich nachweisen, daß sie nicht am Ort entstanden, also „hyperplastisch" sind, sondern auf dem Blutwege eingeschwemmt.

b) Um den anatomischen Nachweis der metastatischen Leukämie führen zu können, muß man glücklich genug sein, sie gerade im Entwicklungsstadium untersuchen zu können. Es genügt vielleicht ein Ablauf von wenigen Wochen oder Monaten, um die typische vollentwickelte Lymphadenose aus diesem Bild entstehen zu lassen. Dann wird es wirklich objektive Merkmale anatomischer Natur nicht mehr geben, welche gestatten von einer „beginnenden" Leukämie zu sprechen. In solchen Fällen, welche vermutlich die Mehrzahl sind, ist eine Rekonstruktion des Entwicklungsganges nurmehr mit Hilfe der klinischen Vorgeschichte möglich. An einigen Beispielen der Literatur läßt sich zeigen, daß manche derartige Fälle sich noch gut klären lassen, wenn nur die Untersuchung während des Lebens genau genug war.

Hier ist in erster Linie ein von *Borchardt* mitgeteilter Fall zu nennen. Ein Jahr lang bestand ein mediastinales Lymphosarkom, während in derselben Zeit klinisch keine Zeichen von Systemerkrankung nachzuweisen waren. In den letzten 5—6 Wochen vor dem Tode entwickelten sich Leber-, Milz- und Lymphdrüsenvergrößerungen und zunehmende Weißblütigkeit. Schließlich 100 800 weiße Blutzellen, größtenteils kleine unreife Lymphocyten. Die Autopsie ergab ein mediastinales und retroperitoneales Lymphosarkom sowie eine vollentwickelte Lymphadenose. Wollte man in diesem Fall das Lymphosarkom als Folge einer Systemerkrankung ansehen, so wäre vorauszusetzen, daß auf die Dauer von mindestens einem Jahr eine Lymphadenose ohne Vergrößerung von Milz, Leber und Lymphknoten und ohne qualitative Veränderung des Blutbildes, ferner ohne irgendwelche Neigung zur Progredienz bestanden habe; erst 6 Wochen vor dem Tode hätte dieser Prozeß zu auffallend schneller Vergrößerung der Organe und zur Invasion des Blutes geführt, während andererseits schon ein Jahr oder noch früher vor dem Tode auf dem Boden des damals völlig symptomlosen und nicht progredienten Leidens sich ein höchst maligner Mediastinaltumor entwickelt haben müßte. Die Künstlichkeit und offenbare Unmöglichkeit derartiger Annahmen berechtigen dazu, *Borchardts* und ähnliche Beobachtungen auf Grund der klinischen Vorgeschichte als metastatische Leukämien aufzufassen.

Evans und *Leucutia* teilten 1926 3 Beobachtungen mit, welche sie als metastatisch entstandene Lymphadenosen deuteten. Der erste dieser Fälle ist etwa dem eben beschriebenen zur Seite zu stellen. Er ist nur insofern unvollständiger, als bei

der Autopsie an Stelle des klinisch diagnostizierten Mediastinalsarkoms nur ein Lymphosarkomknoten der rechten Vorhofswand gefunden wurde. Die Autoren deuten das fast vollständige Schwinden des Mediastinaltumors als Bestrahlungserfolg, was nach den beigegebenen Abbildungen und auch nach eigenen Erfahrungen als durchaus möglich erscheint. In klinischer Hinsicht war der 2. Fall von *Evans* und *Leucutia* eine Parallele zum ersten, jedoch wurde hier keine Sektion ausgeführt. Beim 3. Fall schließlich bestanden bereits bei der ersten klinischen Befundaufnahme neben einem „Lymphosarkom" am Hals, allgemeine Lymphdrüsenvergrößerungen. Bei der Sektion fand sich eine auf Lymphdrüsen und Knochenmark beschränkte Systemerkramkung, welche übrigens terminal zur Weißblütigkeit geführt hatte. Aus diesen Angaben läßt sich lediglich entnehmen, daß die Autoren den Übergang einer atypisch lokalisierten aleukämischen Lymphadenose in das leukämische Stadium beobachtet haben. Der Beweis für die metastatische Entstehung der Systemerkrankung kann als nicht erbracht gelten. Die Ursache des Überganges von Lymphsarkom in Systemerkrankung wurde von *Evans* und *Leucutia* in der Röntgenbestrahlung erblickt. Aber im hier mitgeteilten Fall 8 trat das gleiche Ereignis ohne vorausgehende Bestrahlung ein.

c) Recht oft ist eine Kombination von Lymphosarkom und Lymphadenose gefunden worden, welche gewöhnlich in verschiedener Weise gedeutet wurde. Während die Anhänger der hyperplastischen Auffassung der Leukämien von lokal-aggressivem Wachstum sprachen, haben die Verteidiger der neoplastischen Natur des betreffenden Prozesses (Leukosarkomatose *Sternberg*) eher das Lymphosarkom als den primären Prozeß ansehen wollen. An einigen Beispielen sollen die Schwierigkeiten bei der Deutung solcher Fälle dargetan werden.

Im Fall 9 der vorliegenden Untersuchung sind klinische Angaben aus der Zeit vor dem Einsetzen der Systemerkrankung nicht vorhanden. Anatomisch läßt sich nicht beweisen, daß die voll entwickelte Leukämie jünger oder älter ist als das mediastinale Sarkom. Gewiß besteht eine auffallende Ähnlichkeit mit den hier geschilderten Fällen 7 und 8. Aber es ist nicht undenkbar, daß die leukämischen Zellen auch im Mediastinum zur Bildung eines malignen Tumors fähig sind. Eine einwandfreie Entscheidung läßt sich ebensowenig in dem ähnlichen, von *Moß* und *Tunger* publizierten Fall treffen, welchen sie als metastasierendes Sarkom gedeutet haben. Denn in dem ersten, dort wiedergegebenen klinischen Befundbericht ist bereits ein subleukämisches Blutbild sowie Schwellung der Milz und Leber verzeichnet. Aus den anatomischen Angaben läßt sich kein sicherer Anhaltspunkt für die frische Entwicklung der Systemerkrankung gewinnen. Ähnliches gilt für eine Beobachtung von *Landau*. Auch hier bestanden zur Zeit der ersten Klinikaufnahme bereits Milz- und Drüsenschwellungen. Das Blutbild wurde zwar erst unter den Augen der Ärzte leukämisch; doch bedeutet das bei objektiver Betrachtung nicht mehr als den Übergang einer Systemerkrankung aus der aleukämischen in die leukämische Form. Vielleicht macht die Mehrzahl aller Lymphadenosen eine aleukämische Phase durch, so daß man aus der Beobachtung dieser Entwicklung keine Argumente für die metastatische Natur des Prozesses machen kann. Auch anatomisch ist im

Fall von *Landau* der Nachweis der metastatischen Natur der Lymphadenose nicht erbracht.

Mit der vorstehenden kritischen Würdigung einer Reihe von Fällen hinsichtlich ihrer Zugehörigkeit zur metastatischen Lymphadenose soll gezeigt werden, daß bei zahlreichen Beobachtungen auf eine endgültige Klärung der Entstehung der Systemerkrankung verzichtet werden muß (z. B. *Evans* und *Leucutia* 2 und 3, *Moß* und *Tunger*, *Landau*, *Apitz* 9), während in anderen Fällen die metastatische Entstehung durch Anamnese oder anatomischen Befund sichergestellt ist (*Apitz* 7, 8 und 10, *Borchardt*, *Evans* und *Leucutia* 1). Es soll noch darauf hingewiesen werden, daß sich bei den Lymphadenosen, welche nach der hier vertretenen Auffassung sicher metastatisch entstanden sind, ein derart gleichförmiges Bild der infiltrierenden Organveränderungen ergibt, daß keinerlei Unterschied im anatomischen Bau der Herde ihr verschiedenes Alter verraten oder Wachstumszentren andeuten. Diese Gleichförmigkeit war für die früheren Beobachter einer der wichtigsten Anlässe autochthone, d. h. primär multizentrische und deswegen als Hyperplasie bezeichnete Systemerkrankungen anzunehmen.

Stellungnahme zum Begriff der Leukosarkomatose.

Wenn aus den vorstehend geschilderten engen Beziehungen zwischen Sarkom und Leukämie weittragende Folgerungen für das Wesen der Leukämie gezogen werden sollen, muß zunächst feststehen, daß die Leukämie eine Krankheitseinheit ist und nicht, wie das *Sternberg* will, ein Symptom. Nach *Sternberg* würden die hier studierten Fälle großenteils gar keine echten Leukämien im Sinne der hyperplastischen Systemerkrankung sein, sondern verkappte Tumoren. Auf Grund gewisser Merkmale soll es nach *Sternberg* möglich sein die „leukämoiden" Wucherungsprozesse (Leukosarkomatosen) von den echten hyperplastischen Systemerkrankungen zu unterscheiden.

Der Begriff der Leukosarkomatose hat seit seiner Aufstellung von vielen Seiten Ablehnung erfahren (Literatur bei *v. Domarus*, *Herz* und *Naegeli*). Trotzdem wird er zur Bezeichnung unklarer Mischfälle von Tumorbildung und Systemerkrankung noch oft gebraucht und wird auch in der experimentellen Leukämieforschung viel angewandt. Im folgenden soll versucht werden, den Begriff der Leukosarkomatose mit *Sternbergs* eigenen Worten zu umreißen.

1. Zellbild. Die Wucherungen „bestehen nahezu ausschließlich aus jenen großen einkernigen Zellen, die das Blutbild beherrschen" (1916, S. 86). Nun ist aber von vielen Seiten darauf hingewiesen worden, daß weder großzellige Lymphadenosen regelmäßig von Tumoren begleitet sind, noch bei kleinzelligen Formen eine Tumorbildung ausgeschlossen ist. In den hier studierten Fällen kamen sowohl klein- wie großzellige aggressive Wucherungen vor. Die durchschnittlichen Größen der Fälle

4—10 betrugen: 4,8; 5,0; 5,6; 5,7; 6,0; 6,4 und 7,6 μ. Aus diesen Zahlenwerten läßt sich ersehen, daß eine Grenze zwischen klein- und großzelligen Formen nur mit einer gewissen Willkür gezogen werden kann. Es gibt andere Merkmale als die Zellgröße, welche einen besseren Begriff von der Eigenart der wuchernden Zellen vermitteln. Hier sind zu nennen die Kerngestalt, der Chromatingehalt, die Entwicklung des Protoplasmas, die Mitosenzahl und vor allem die Variabilität der Formen. Berücksichtigt man das gesamte Zellbild in dieser Art, so ergibt sich, daß die stärkere Atypie häufig, jedoch nicht regelmäßig mit größerer Aggressivität einhergeht; aber eine Grenze zwischen verschiedenen Leukämieformen auf Grund cytologischer Merkmale läßt sich schon deswegen nicht ziehen, weil alle denkbaren fließenden Übergänge vom Extrem der ganz uniformen kleinen, fast nackten Rundzellen zum anderen Endglied der Reihe, den polymorphen großen protoplasmareichen Zellen zur Beobachtung kommen. Wie bei jedem anderen neoplastischen Prozeß werden eben bei Leukämie verschiedene Grade der Entdifferenzierung angetroffen, ohne daß sich darauf eine Einteilung aufbauen ließe, welche wirkliche Wesensunterschiede der unterteilten Formen treffen würde.

2. Die Natur der Wucherung. *Sternberg* gelangt auf Grund seiner Befunde „zu einer Trennung zwischen hyperplastischen und atypischen Wucherungen des hämatopoetischen Apparates, also zu einer Unterscheidung zwischen Lymphomatose, Lymphosarkomatose und Leukosarkomatose" (1026, S. 88). Die Leukosarkomatose ist „nicht als Kombination einer lokalen Lymphosarkomatose mit Leukämie aufzufassen" (1908, S. 476), „keine Hyperplasie, sondern eine atypische Wucherung" (1905, S. 469), eine „atypische, maligne (aggressive) Wucherung" (1926, S. 88).

Naegeli, *Fabian* und *Schatiloff* u. a. haben gezeigt, daß „Infiltrate in den serösen Häuten und Wachstum über die Grenzen von Lymphdrüsen, Thymus und Tonsille hinaus ins angrenzende Fettgewebe hinein" bei Lymphadenosen alle Art keine Seltenheit sind. Wenn nicht mit freiem Auge, so wird man doch mikroskopisch fast bei jeder Leukämie derartige Vorkommnisse nachweisen können. Die Übergänge zwischen schon makroskopisch erkennbaren Tumorbildungen und geringeren Graden der zuweilen erst mikroskopisch nachweisbaren Aggressivität sind so fließend, daß sich daraus eine Grenzziehung zwischen Leukosarkomatose und Leukämie nicht aufbauen läßt.

Auch das hier vorgelegte Material belehrt darüber, daß jede leukämische Zelle zur Tumorbildung befähigt ist, wenn diese Fähigkeit auch nur in einem Teil der Fälle zur Auswirkung kommt; denn es gibt kein Merkmal, welches die zur Tumorbildung führenden Leukämien von den scheinbar unkomplizierten Fällen in irgend einer Hinsicht zu trennen erlaubte.

3. Die Ausbreitung des Prozesses. Nach *Sternberg* ist es bei den Leukosarkomatosen unmöglich „von Leukämien zu sprechen, die aus

unbekannten Gründen sarkomatös gewuchert sind, vielmehr handelt es sich umgekehrt um Lymphosarkome, die zu leukämoiden, nicht leukämischen Organveränderungen im Organismus geführt haben" (1916, S. 89). Demnach wird man erwarten, daß *Sternberg* für die metastatische Entstehung der Leukosarkomatose eintritt, nachdem er früher (1905, S. 469) „auch heterotope Bildungen" dabei vermutet hat und die Bildung aggressiv und maligne wachsen soll.

Jedoch wird über die Ausbreitung von ihm Folgendes festgestellt: „auch bei der Leukosarkomatose liegt keine echte Blastombildung vor, die Ausbreitung erfolgt nicht durch echte (hämatogene oder lymphogene) Metastasenbildung, es handelt sich vielmehr in gleicher Weise wie bei den anderen, hier in Betracht kommenden Prozessen um eine Systemerkrankung des lymphatischen Apparates, die mit geschwulst*ähnlichen* Bildungen einhergeht" (1927, S. 541). Die inneren Widersprüche in diesen Angaben sind offenbar. Die Leukosarkomatose soll weder hyperplastisch noch blastomatös sein. Man kennt aber keine weitere Gruppe pathologischer Gewebswucherungen, wenn man von den infektiösen Granulomen absieht. Ebenso unverständlich ist es, wie ein primäres Lymphosarkom *ohne* Metastasierung zur Leukosarkomatose führen kann. Eine solche Annahme würde der seit *Ribbert* zur Selbstverständlichkeit gewordenen Lehre widersprechen, daß ein Tumor nur durch Vermehrung seiner Zellen wächst und Induktion von Wachstum nicht vorkommt.

Der Versuch von *Sternberg*, von den Leukämien eine maligne Sondergruppe abzutrennen, darf demnach als gescheitert gelten. Er zeigt, zu welch paradoxen und zum Teil unmöglichen Schlußfolgerungen man gelangen muß, wenn man versucht *unter Ableugnung der Tumornatur* der Leukämien die beiden folgenden fundamentalen Tatsachen in Einklang zu bringen:

1. Die Leukämien sind eine Krankheitseinheit, hinsichtlich Zellatypie und Aggressivität nur graduell unterschieden.

2. Es gibt Leukämien von offenbarem Tumorcharakter eines Teils der Wucherungen, mit hochgradiger Atypie der Zellen und stellenweise sarkomatösem Wachstum.

Wer so weit geht, die Tumornatur gewisser Leukämieformen anzuerkennen, kann nicht umhin, dies Ergebnis auf alle Leukämien zu verallgemeinern. Für die vorliegende Untersuchung hat also die Auseinandersetzung mit dem Begriff der Leukosarkomatose das wichtige Ergebnis, daß Befunde, die an den mit Tumorbildung oder aggressivem Wachstum kombinierten Fällen erhoben werden, für alle leukämischen Prozesse Bedeutung haben.

Die Bedeutung der mitgeteilten Beobachtungen für die Tumorauffassung der Leukämien.

Der Nachweis der neoplastischen Natur leukämischer Zellen konnte in der Einführung schon auf Grund früherer Befunde und Untersuchungen

geführt werden. Die Problemstellung der vorliegenden Arbeit lag nunmehr in der Frage, ob sich die ganz zweifellose Malignität der experimentellen Säugerleukämien auch bei den menschlichen Erkrankungen nachweisen läßt. Als maßgebliche Kriterien wurden die Fähigkeit zu Metastasierung und aggressivem Wachstum, bzw. zur Bildung maligner Tumoren durch leukämische Zellen angesehen.

Die Möglichkeit *metastatischer Entstehung* von Leukämien ist an Beispielen einer Reihe eigener und aus der Literatur entnommener Fälle dargelegt worden. Für eine gewisse Gruppe von Kombinationen eines Tumors mit Systemerkrankung ist der metastatische Entwicklungsgang der Gewebswucherung festgestellt. Damit ist die Frage aufgeworfen, ob nicht bei allen Formen der Leukämie die Metastasierung von größter oder allein ausschlaggebender Bedeutung für die Ausbreitung des Prozesses ist. Die Einheitlichkeit aller Leukämien macht einen solchen Rückschluß recht wahrscheinlich. Es lassen sich noch weitere Gründe, die im gleichen Sinne sprechen, anführen:

1. die Analogie der menschlichen mit den sicher metastatisch entstandenen Tierleukämien;

2. die identische Ausbreitung und Anordnung der gewöhnlichen und der metastatisch entstandenen menschlichen Lymphadenosen;

3. die morphologische Übereinstimmung in der metastatisch bedingten Infiltration mancher Organe bei Lymphosarkom (Nieren, paarige Drüsen, Lymphdrüsen) mit der leukämischen Infiltration an den gleichen Orten (z. B. *Fabian* 1912, *v. Werdt*, *Nicol*). (Die diffuse Infiltration der Nieren wurde in mehreren eigenen Beobachtungen auch bei Myeloblastenleukämie gefunden.)

4. Die Vermehrungsfähigkeit leukämischer Zellen außerhalb der blutbildenden Gewebe, durch das Vorkommen von Mitosen im Blut und die Züchtung in vitro erwiesen.

Die Fähigkeit leukämischer Zellen zur Metastasierung ist auf Grund der vorliegenden Befunde für einen Teil der Fälle sichergestellt und, nach dem eben Gesagten, bei den übrigen Leukämien eine nicht von der Hand zu weisende Möglichkeit.

Als zweites Kriterium der Malignität wurde sowohl bei den myeloischen wie bei den lymphatischen Formen *Aggressivität und Bildung maligner Tumoren* nachgewiesen. Wie aus dem Vorkommen der metastatischen Lymphadenosen hervorgeht, ist der Vorgang vollständig umkehrbar. Es können sowohl aus Lymphosarkomen leukämische Infiltrate, wie aus letzteren Lymphosarkome entstehen. Damit ist die *Identität der Zellen des Lymphosarkoms und der Lymphadenose* erwiesen. Eine Änderung des Wachstumstyps, wie es die Tumorbildung bei Leukämien ist, kann nicht als „maligne Degeneration" leukämischer Zellen gedeutet werden, wenn Beobachtungen vorliegen, daß diese Änderung des Wachstumstyps auch in der umgekehrten Richtung ablaufen kann.

Also darf man auch hinsichtlich der Fähigkeit zur Tumorbildung und Aggressivität die Kriterien malignen Wachstums bei Leukämie als erfüllt ansehen. Wenn nun auf Grund dieser Ergebnisse die Leukämie als maligne Neubildung betrachtet wird, so sind doch gewisse Besonderheiten derselben im Auge zu behalten:

1. Die neoplastischen Zellen der Leukämie haben insofern ihren Charakter als Blutzellen bewahrt, als ihnen eine auffallende Neigung zu infiltrierendem Wachstum zukommt.

2. Die leukämischen Zellen rufen durch die Art ihrer Ausbreitung im Organismus das Bild der Systemerkrankung hervor. Sollte die weitere Forschung endgültig nachweisen, daß die Ausbreitung aller Leukämien metastatisch erfolgt, so muß die für die Leukämien so charakteristische Anordnung als Folge der massenhaften Blutinvasion und der besonderen Aufnahmebereitschaft der befallenen Organe aufgefaßt werden. Etwa im gleichen Sinne, wie man bei der diffusen Carcinose des Knochenmarks bei Prostatacarcinom von einer systemartigen Affektion sprechen kann, wird man den Ausdruck dann auch für die Leukämie weiterhin anwenden. Denn der Begriff der Systemkrankheit gibt eine schnelle Kennzeichnung der charakteristischen Ausbreitung myeloischer und lymphatischer Leukämie und ist daher zur Abgrenzung gegenüber den atypischen und tumorartigen Hämoblastosen wertvoll.

3. Man hat gegen die Tumornatur der Leukämien das Vorkommen ausgesprochen chronischer, ein Jahrzehnt und länger dauernder Fälle eingewandt. Das gleiche ist aber bekanntlich bei gewissen Formen der Carcinome bekannt. Malignität ist nur eine Steigerung der allen Tumorzellen zukommenden Autonomie. Dementsprechend findet man bei neoplastischen Prozessen graduelle Abstufungen aller Art, hinsichtlich der Atypie, Aggressivität, Verlaufsdauer des Leidens usw. Die Leukämien bilden von dieser Regel keine Ausnahme.

Einteilung der Hämoblastosen mit besonderer Berücksichtigung der Übergangsformen.

Aus den vorstehenden Ausführungen über den Begriff der Systemkrankheit geht hervor, daß die Grenze zwischen Lymphosarkom und Myelom einerseits, Lymphadenose und Myelose andererseits gewahrt werden soll, so weit es die Natur der Fälle selber gestattet. Für die Zuteilung zur einen oder anderen Gruppe wird man in erster Linie den makroskopischen Befund heranziehen, sich im übrigen aber der engen Zusammengehörigkeit beider bewußt bleiben. „Unsere jetzige Einteilung ist berechtigt und notwendig, um die verschiedenen anatomischen Erscheinungsweisen dieser lymphomatösen Neubildung zu charakterisieren. Aber eine Lösung des inneren Zusammenhanges zwischen Lymphosarkom und den Lymphombildungen der Leukämie und Pseudoleukämie ist nicht möglich“ (*M. B. Schmidt* 1903, S. 91).

Die hier vertretene Auffassung führt zu folgender Einteilung der lymphatischen Hämoblastosen:

1. Lymphosarkom — umschriebener maligner Tumor mit der Fähigkeit zu hämatogener und lymphogener Metastasierung *(Ghon* und *Roman)*.

2. Lymphosarkomatose — durch regionäre Ausbreitung ohne einwandfreie Bestimmbarkeit des Ausgangspunktes vom einfachen Lymphosarkom unterschieden *(Kundrat* und *Paltauf)*. Mit einzurechnen manche generalisierte, nur ein Organsystem (z. B. Knochenmark, Lymphdrüsen, Haut) betreffende aleukämische Prozesse.

3. Lymphosarkom mit metastatischer Lymphadenose (z. B. Fälle 7 und 8) — Untergruppe: Lymphosarkom mit beginnender metastatischer Durchsetzung der Organe (z. B. Fall 10).

4. Lymphadenose mit Entwicklung eines Lymphosarkoms oder mit umschriebenem aggressivem Wachstum (z. B. Fälle 4—6).

5. Einfache Lymphadenose — einschließlich aller Formen mit nur mikroskopisch nachgewiesener Aggressivität.

6. Kombinationsformen — Lymphosarkom bei gleichzeitiger Lymphadenose. Hierher gehören alle Fälle, bei denen weder anamnestisch noch autoptisch die Beziehung des Tumors zur Systemerkrankung einwandfrei rekonstruiert werden kann. Zahlreiche Fälle der Literatur, darunter auch viele „Leukosarkomatosen" sind hier einzureihen (z. B. *Apitz, Moß* und *Tunger, Wolff* usw.).

Die Einteilung ist also eine rein beschreibende. Sie verzichtet bewußt darauf, die Invasion des Blutes auch zum Einteilungsprinzip zu erheben; denn nach allgemeiner Auffassung ist die Weißblütigkeit kein notwendiges Merkmal der Systemerkrankung. Sie ist nur insofern auch für den pathologischen Anatomen von diagnostischer Bedeutung, als sie in zweifelhaften Fällen ein wertvolles objektives Zeichen des Vorliegens von Systemerkrankung sein kann.

Tumorartige Prozesse des myeloischen Gewebes (Myelome) mit sekundärer Invasion der Organe gehören zu den größten Seltenheiten. Inwieweit die Myelome überhaupt in Parallele zu den Lymphosarkomen zu stellen sind, müssen weitere Untersuchungen klären. Die folgende Einteilung der Myelosen befaßt sich daher nicht mit den primär tumorartigen, sondern nur mit den primär systemartigen Prozessen. Man kann folgende Möglichkeiten unterscheiden:

1. Myelosen mit Entwicklung eines Myelosarkoms (z. B. Fälle 1 und 2).

2. Myelosen mit umschriebenem aggressivem Wachstum oder metastatischen Knotenbildungen der Organe (z. B. viele Chloroleukämien).

3. Einfache Myelosen, solche mit nur mikroskopisch nachgewiesener Aggressivität eingeschlossen.

Schlußwort.

Auch nach der Erkennung des neoplastischen Charakters der Leukämien wird niemand leugnen wollen, daß diese Neubildungen sich durch gewisse auffallende Eigentümlichkeiten auszeichnen. Wenig andere echte Neoplasien verlaufen ohne zusammenhängende Knotenbildungen, mit derart geringer Schädigung des infiltrierten Gewebes, ohne Unterscheidbarkeit der Metastasen vom Primärtumor und mit einer scheinbar systemartigen Ausbreitung in den Organen. Solche Eigenschaften waren der Anlaß, den Wucherungsprozeß der Leukämie als etwas von den Tumoren grundsätzlich Verschiedenes hinzustellen. Trotzdem wurden auch bei der Auffassung des Prozesses als Hyperplasie die verschiedenen tumorartigen Züge zugegeben und die Tatsache bemerkt, daß alle eben genannten Unterschiede von sonstigen Neoplasien gelegentlich fehlen können.

Demgegenüber will die Auffassung der Leukämien als Neubildungen versuchen, die Gesamtheit der Erscheinungen durch eine Analyse der Eigenschaften der gewucherten Zellen zu verstehen: Als *Tumor*zelle zeigt die leukämische Zelle Atypie, Funktionsstörung, autonomes und aggressives Wachstum und Irreversibilität der Wucherungen. Als *Blut*zelle andererseits unterscheidet sie sich von Tumorzellen anderer Art durch die Existenzfähigkeit im Blut, durch infiltratives Wachstum im Gewebe, im Zusammenhang damit durch die Fähigkeit zu systemartiger Ausbreitung in den Organen. So wenig man einem Gliosarkom Malignität absprechen wird, weil es außerhalb des Zentralnervensystems nicht zu wachsen vermag, ebensowenig kann man erwarten, daß die Blutbildungszellen nach ihrer neoplastischen Umwandlung die Eigenschaften ihres Muttergewebes vollständig verlieren.

In der vorliegenden Arbeit wurde angestrebt, die neoplastische Natur der bei Leukämie wuchernden Zellen zu zeigen und die Abweichung im Gesamtbild, welche gegenüber anderen Neubildungen bestehen, als Folge ihrer Natur als Blutzellen verständlich zu machen. Wenn auch noch viele Lücken in der Kenntnis der Hämoblastosen zu schließen sind, so besteht doch auf Grund des jetzigen Wissens kein Anlaß mehr, eine eigenartige Hyperplasie als Wesen des leukämischen Wucherungsprozesses anzunehmen; dagegen zwingen viele Tatsachen und Beobachtungen zur Anerkennung der echten neoplastischen Natur der Leukämien.

Zusammenfassung.

Die neoplastische Natur der menschlichen und der übertragbaren Säugerleukämien sowie die Identität beider wird zunächst an Hand einer Literaturbesprechung gezeigt. Nach einer Darlegung des malignen Charakters der übertragbaren Säugerleukämie wird gezeigt, daß die bisherigen Untersuchungen bei menschlichen Leukämien noch kein Urteil

über die Kriterien der Malignität — aggressives Wachstum und Metastasierung — abzugeben gestatten.

Ein größeres Sektionsmaterial wird hinsichtlich der Kombination leukämischer mit umschriebenen malignen Prozessen systematisch untersucht; folgende Beobachtungen werden beschrieben:

1. Myelosen mit Myelosarkombildung oder aggressivem Wachstum.
2. Lymphadenosen mit Lymphosarkombildung oder tumorartigem malignem Wachstum.
3. Lymphosarkome mit metastatischer Lymphadenose oder beginnender metastatischer Durchsetzung der Organe.

Die Abtrennung der mit Tumorbildung einhergehenden Leukämien als Leukosarkomatosen *(Sternberg)* von den gewöhnlichen „hyperplastischen" Formen wird abgelehnt. Die Fähigkeit typischer Leukämien zur Sarkombildung und die Entwicklung metastatischer Lymphadenosen aus Lymphosarkomen berechtigen dazu, den Nachweis der Malignität leukämischer Wucherungen als erbracht anzusehen. Es wird eine Einteilung der Hämoblastosen unter besonderer Berücksichtigung der Kombinationen von Systemerkrankung und Tumorbildung gegeben.

Schrifttum.

Andres u. *Shiwago:* Fol. haemat. (Lpz.) **49**, 1 (1933). — *Apitz:* Zbl. Path. **58**, 1 (1933). — *Askanazy:* Virchows Arch. **205**, 346 (1911). — Beitr. path. Anat. **63**, 22 (1916). — *Babes:* Zbl. Path. **13**, 695 (1902). — *Banti:* Zbl. Path. **15**, 1 (1904).— *Bard:* Lyon méd. **57**, 239 (1888). — *Barnes* u. *Furth:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **33**, 386 (1935). — *Barron* u. *Harrop:* J. of biol. Chem. **84**, 89 (1929). — *Benda:* Verh. Kongr. inn. Med. **15**, 535 (1897). — *Borchardt:* Verh. dtsch. path. Ges. **22**, 96 (1927). — *Borst: Aschoff*, Pathologische Anatomie, Bd. 1, S. 608. Jena: Gustav Fischer 1928. — *Büngeler:* Klin. Wschr. **1932 II**, 1977. — Frankf. Z. Path. **44**, 202 (1933). — *Callender:* Amer. J. Path. **10**, 443 (1934). — *Crabtree:* Biochemic. J. **22**, 1289 (1928). — *Daland* u. *Isaacs:* J. of exper. Med. **46**, 53 (1927). — *Dameshek, Savitz* u. *Arbor:* J. amer. med. Assoc. **92**, 1348 (1929). — *Dobberstein* u. *Piening:* Z. Inf.krkh. Haustiere **47**, 265 (1935). — *v. Domarus:* Fol. haemat. (Lpz.) **13** Orig., 384 (1912). — *Druckrey:* Arch. f. exper. Path. **180**, 231 (1936). — *Engelbreth-Holm* u. *Rothe-Meyer:* Acta path. scand. (Kobenh.) **10**, 352 (1935). — *Evans* u. *Leucutia:* Amer. J. Roentgenol. **15**, 497 (1926). — *Fabian:* Beitr. path. Anat. **43**, 172 (1908); **53**, 491 (1912). — *Fabian, Naegeli* u. *Schatiloff:* Virchows Arch. **190**, 436 (1907). — *Fischer-Wasels:* Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 14,2, 1341 (1927). Berlin: Julius Springer 1927. — Klin. Wschr. **1932 II**, 1937. — *Fraser:* Arch. of Dermat. **12**, 814 (1925). — *Frugoni:* Berl. klin. Wschr. **1908 II**, 1081. — *Furth:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 923 (1934). — J. of exper. Med. **61**, 423 (1934). — Arch. of Path. **20**, 379 (1935). — *Furth, Ferris* u. *Reznikoff:* J. amer. med. Assoc. **105**, 1824 (1934). — *Furth, Seibold* u. *Rathbone:* Cancer (N. Y.) **19**, 521 (1933). — *Ghon* u. *Roman:* Frankf. Z. Path. **19**, 1 (1916). — *Gie:* Academisch Proefschrift. Over Leukaemie bij Dieren usw. Amsterdam 1927. — *Gloaver, Daland* u. *Schmitz:* Arch. int. Med. **46**, 46 (1930/II). — *Herz:* Fol. haemat. (Lpz.) **13/I**, 408 (1912). — *Hirschfeld: Schittenhelm*, Handbuch der Krankheiten des Blutes etc., Bd. 2, S. 209. Berlin: Julius Springer 1925. — *Jackson, Parker* u. *Glover:* J. of exper.

Med. **52**, 547 (1930). — *Jacobaeus:* Dtsch. Arch. klin. Med. **96**, 7 (1909). — *Jarmai:* Erg. Path. **28**, 227 (1934). — *Kaalund-Jörgensen:* Z. Krebsforsch. **42**, 393 (1935). — Acta radiol. (Stockh.) Suppl. **29** (1936). — *Kaufmann:* Lehrbuch der speziellen und pathologischen Anatomie, 9. u. 10. Aufl., S. 184. Berlin 1931. — *Korteweg:* Z. Krebsforsch. **29**, 455 (1929). — *Krebs, Rask-Nielsen* u. *Wagner:* Acta radiol. (Stockh.) Suppl. **10** (1930). — *v. Kress:* Münch. med. Wschr. **1932 II**, 1631. — *Landau:* Z. Kinderheilk. **48**, 614 (1929). — *Lehndorff: Kraus-Brugsch*, Handbuch der inneren Medizin, Bd. 8, S. 573 (1920). — *Lenaz:* Fol. haemat. (Lpz.) **29**, 49 (1923). — *Lesieur* u. *Froment:* Zit. nach *Frugoni*. — *Lewis:* Anat. Rec. **52** (Suppl.), 65 (1932). — *Lignac:* Krkh.forsch. **9**, 403 (1932). — *MacDowell* u. *Richter:* Biol. Zbl. **52**, 266 (1932). — Arch. of Path. **20**, 709 (1935). — *MacDowell, Taylor* u. *Potter:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 84 (1934). — *Masson:* Les Tumeurs, p. 95. Paris: Malione 1923. — *Matsunaga:* Zbl. Path. **29**, 377 (1918). — *Meyer:* Ann. Fac. Med. Sao Paulo **3**, 127 (1928). — *Mieremet:* Virchows Arch. **215**, 353 (1914). — *Mohs* u. *Tunger:* Frankf. Z. Path. **49**, 394 (1936). — *v. Müller:* Münch. med. Wschr. **1931 I**, 400. — *Naegeli:* Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin: Julius Springer 1931. — *Nicol:* Beitr. path. Anat. **56**, 605 (1913). — *Oberling* u. *Guérin:* Paris méd. **24**, 239 (1934). — *Opie:* Medicine **7**, 31 (1928). — *Pal:* Zit. nach *Frugoni*. — *Paltauf:* Erg. Path. **3/I**, 652 (1896). — *Patrassi:* Beitr. path. Anat. **86**, 643 (1931). — *Peschel:* Klin. Wschr. **9**, 1061 (1930). — *Petri:* Acta med. scand (Stockh.) **74**, 532 (1931). — Acta path. scand. (Kobenh.) **10**, 330 (1933). — *Piney:* Amer. J. med. Sci. **169**, 691 (1925). — Recent advances in haematology, p. 48. London: Curchill 1927. — *Plonskier:* Virchows Arch. **277**, 804 (1930). — *Potter* u. *Richter:* Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A. **18**, 298 (1932). — Arch. Path. of **15**, 198 (1933). — *Ribbert:* Geschwulstlehre. Bonn: F. Cohen 1904. — Dtsch. med. Wschr. **1907 I**, 329. — *Richter* u. *MacDowell:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **26**, 362 (1929). — J. of exper. Med. **51**, 659 (1930a); **52**, 823 (1930b); **57**, 1 (1933). — Physiolog. Rev. **15**, 509 (1935). — *Rössle:* Virchows Arch. **275**, 310 (1929). — Sitzgsber. preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl. **1936 I**. — *Roman:* Beitr. path. Anat. **55**, 61 (1912). — *Sabrazès:* Zit. nach *Frugoni*. — *Saltykow:* Verh. dtsch. path. Ges. **13**, 241 (1909). — *Sauer:* Virchows Arch. **215**, 341 (1914). — *Schloßmann:* Biochem. Z. **219**, 463 (1930). — *Schmidt M. B.:* Die Verbreitungswege der Karzinome usw. Jena: Gustav Fischer 1903. — Verh. dtsch. path. Ges. **25**, 10 (1930). — *Schupfer:* Fol. haemat. (Lpz.) Ref. **3**, 504 (1906). — *Shope:* J. of exper. Med. **58**, 607 (1933). — *Simonds:* J. Canc. Res. **9**, 329 (1925). — *Slye:* Amer. J. Canc. **15/III**, 1361 (1931). — *Snijders:* Nederl. Tijdschr. Geneesk. **70**, 1256 (1926). — *Soffer* u. *Wintrobe:* J. clin. Invest. **11**, 661 (1932). — *Sternberg:* Erg. Path. **9/II**, 360 (1905). — Wien. klin. Wschr. **1908 I**, 475. — Beitr. path. Anat. **61**, 86, (1916). — Handbuch der speziellen und pathologischen Anatomie, herausg. von *Henke-Lubarsch*, Bd. 1, S. 1. Berlin: Julius Springer 1926. — Virchows Arch. **265**, 541 (1927). — *Stubbs* u. *Furth:* J. of exper. Med. **61**, 593 (1935). — *Troisier* u. *Sifferlen:* Ann. Inst. Pasteur **55**, 501 (1935). — *Victor* u. *Potter:* Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 532 (1933). — J. of exper. Med. **60**, 547 (1934). — Brit. J. exper. Path. **16**, 253 (1935). — *Victor* u. *Wintersteiner:* Amer. J. Canc. **22**, 561 (1934). — *v. Werdt:* Frankf. Z. Path. **2**, 616 (1909). — *Wolff:* Virchows Arch. **264**, 158 (1927).